

Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel
Direktor: Prof. Dr. TH. KOLLER
Arbeit unter Leitung von PD Dr. H. STAMM

Das Problem der Mammatumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Heilkunde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
HUBERT BAUMGARTNER
v. Sirmach TG

1965



19

66

VERLAG S. KARGER IN BASEL

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Professor TH. KOLLER

Tag der Promotion: 1. Juni 1965



Das Problem der Mammatumoren

Von H. BAUMGARTNER

I. Historischer Überblick

Beim Studium der praktisch nicht mehr überblickbaren Literatur stößt man auf ein Schriftstück, das wegen seiner geschichtlichen Bedeutung nicht übergangen werden darf: *Billroth* (9) in Zürich schrieb in einem Brief vom Jahre 1866 an *His* in Basel: «Jetzt habe ich ein höchst prosaisches Geschäft vor: ich mache mir eine Übersicht über meine persönliche ärztliche Tätigkeit hier in der Schweiz; ich will es mir alle fünf Jahre in Zahlen sagen können, was ich denn eigentlich ärztlich geleistet habe. Zu diesem Zweck verfolge ich meine Kranken, zumal die mit Geschwülsten und Knochen- und Gelenkkrankheiten; ich will wissen, was schließlich aus ihnen wird. Die meisten Chirurgen tasten hier in phantastischem Dunkel.» 1878 erschien aus seiner Klinik die erste Mammakarzinomstatistik von *Winniwarter* (9). Ob *Billroth* damit zum Begründer der medizinischen Erfolgsstatistik in der Schweiz wurde, ist müßig zu diskutieren. Doch erschienen in den hundert Jahren, die diesem Brief folgten, unzählige statistische Untersuchungen über die Erfolge der Behandlung von Brusttumoren. Die Kliniker erkannten in zunehmendem Maße, daß nur die Kontrolle über ihre diagnostischen und therapeutischen Erfolge und Mißerfolge die Sicherheit ihrer Patienten in ärztlich vertretbarer Weise gewährleistet.

Die Grundlage jeder Geschwulststatistik bildet die Einteilung der Tumoren in gut- und bösartige Formen. Jahrhunderte menschlicher Forschung vergingen bis zur heutigen histologischen Einteilung. Eine der frühesten bekannten Schriftstücke über die Mammatumoren ist der von *Edwin Smith* (109) entdeckte Papyrus, der aus dem 16. Jahrhundert vor Christus stammt. Er beschreibt unmißverständlich die «harte und kalte Schwellung der Brust» als das Charakteristikum des Krebses. Dieser Tumor, für welchen «es keine Behandlung gibt», wurde

klar unterschieden vom Brustabszeß und von der entzündlichen Mastitis. Die Differenzierung zwischen benignen Geschwülsten und Krebs entging jedoch der Erkenntnis bis zu den Entdeckungen durch die mikroskopische Anatomie im 19. Jahrhundert.

Die griechischen Ärzte sollen nach *Goodall* (41) trotz ihrer scharfen Beobachtung der klinischen Symptome keine Hinweise über ihre Kenntnisse von gutartigen Tumoren hinterlassen haben. *Galen* (131–201 n. Chr.) stellte fest, dass «krebsige Tumoren in allen Körperteilen gefunden werden, besonders jedoch in der weiblichen Brust, und zwar nach Aufhören der Perioden, die gute Gesundheit garantieren, so lange sie regelmäßig sind» (38).

Unter den Schriften der Chirurgen und Anatomen des Mittelalters und der Renaissance, wie *Fabricius* (1537–1619) und *Vesalius* (1514–1564), findet man manche Beschreibung der Anatomie der Brust, sowie von Krebs und Abszeß, aber die gutartigen Tumoren blieben weiterhin unerwähnt. *John Hunter* (1728–1793) beschrieb erstmals ein riesiges Fibroadenom als einen Fall von «scrofulöser Brust, eine Krankheit, die nicht zur Ausbreitung in die Axilla führt wie beim Karzinom» (54). *Abraham Colles* (1773–1843) war es, der als erster die gutartigen Tumoren der Brust beschrieb und seine Ausführungen mit der Hoffnung schloß, «daß diese Tumorart nicht verwechselt werde mit einem richtigen Scirrhus» (25). Sir *Astley Paston Cooper* (1768–1841) teilte die Affektionen der Brust in drei Klassen ein: akute und chronische Entzündungen, die nicht malignen und als dritte Klasse die malignen Leiden. Nicht maligne Tumoren wurden beschrieben als «solche, die nicht von einem beeinträchtigten Zustand des Systems ausgehen, keine gefährlichen Auswirkungen zeigen, sich nicht ausbreiten in ihre Nachbarschaft, noch die weitere Umgebung befallen» (26). Nun schreibt aber Sir *Astley Cooper* weiter: «Dennoch kann man wirklich beobachten, daß einzelne dieser Geschwülste nach längerem schlafenden Zustand sich durch einen Wechsel des Aufbaues verändern, was ihre Exstirpation notwendig macht.» Sir *Benjamin Collins Brodie* (1783–1862) forderte 1846 Beachtung der Rezidive der multiplen gutartigen Zysten, wenn nicht die ganze Mamma entfernt wurde (16).

Im Jahre 1883 veröffentlichte *Reclus* (96) seine umfassenden klinisch-pathologischen Studien über «la maladie kystique des mamelles». Seine Beschreibung dieses Syndroms ist noch heute gültig. Er bezeichnete die benignen Tumoren als multipel, bilateral, aber nicht verbunden mit Kachexie oder Lymphknotenschwellung und ohne Fixation,

im Unterschied zu malignen Tumoren. Da die Möglichkeit der krebsigen Entartung bei älteren Patientinnen mit Mastopathie nicht voraussehen sei, empfahl *Reclus* (96) die Entfernung der befallenen Brust. *Brissaud* (1852–1909) legte 1884 grosse Bedeutung auf die epithelialen Proliferationen und gab dadurch *Schimmelbusch* (107) Anlass für seine Forschungen, auf Grund derer dieser die Schimmelbusch'sche Krankheit im Jahre 1890 beschrieb (15). *Koenig* (62) nannte 1893 diese Krankheit «Mastitis chronica cystica», im Glauben, dass Epithelproliferationen und entzündliche Veränderungen eine gemeinsame Ursache haben. Schon 1880 trennte *Billroth* (10, 53) die Mastodynie von der Mastopathie und warnte zur gleichen Zeit auch vor der Mastopathie als Präkanzerose. *Virchow* (120) führte 1854 als erster die Biopsie als diagnostisches Hilfsmittel der Chirurgie ein und *L. B. Wilson* (128) beschrieb 1905 den Vorgang des Gefrierschnittes. Die damals eingeleitete Diskussion über das Problem der Mammatumoren führte zu den heute geltenden Ansichten über die gutartigen Tumoren einerseits und das Karzinom anderseits.

II. Statistik der Mammatumoren

Die gutartigen Brustgeschwülste sind nahezu 10 mal häufiger als die malignen. 1943–1962 wurden an der Universitätsfrauenklinik Basel 762 Patientinnen mit 809 Mammatumoren behandelt, worunter 102 Karzinome (Tab. I).

Die Inzidenz von 12,6 % malignen und 87,4 % benignen Mammatumoren entspricht nicht einem zufälligen Resultat. Es wurden von 1943–1962 bei allen der rund 150 000 Patientinnen, die ambulant oder hospitalisiert in der gynäkologischen Universitätsfrauenklinik Basel weilten, die Mammae nach tumorartigen Gebilden abgetastet. Dabei kamen 809 Brustgeschwülste, 707 gutartige und 102 bösartige, zum Vorschein (ca. 1 tastbarer Mammatumor auf 200 Frauen, resp. 1 Mammakarzinom auf 1500 Frauen). Beim systematischen Suchen gewinnen die gutartigen Mammatumoren wenigstens quantitativ eine Bedeutung, die bei der ärztlichen Betreuung der Frau nicht ausser acht gelassen werden darf. Es zeigt sich, dass ambulantes Krankengut wesentlich vom klinischen abweicht, wo maligne Brustgeschwülste auch zahlenmässig über den gutartigen vorherrschen. Damit erlangt die konsequente Untersuchung der Mammae nicht nur in der Klinik, sondern auch in der ambulanten Sprechstunde eine ganz eminente Bedeu-

tung. Sie bietet die einzige Möglichkeit, durch rechtzeitige Exzision und histologische Beurteilung eines Mammatumors eine wirksame Krebsfrühdiagnostik zu betreiben. Wir verlangen daher bei jeder Patientinnenbetreuung die Brustkontrolle genau so wie die klinische Untersuchung von Thorax, Abdomen und inneren Genitalorganen, von Urinstatus, Blutstatus, Blutsenkung sowie von Bakteriologie und Zytologie der Scheide.

Tabelle I. Histologische Diagnose bei 809 Mammatumoren von 762 Patientinnen (Frauenspital Basel).

Histologie	Anzahl	Prozente
Milchdrüseninvolution	7	0,9
Hypertrophische Drüsen	13	1,6
Chron. abszedierende Mastitis	6	0,7
Hämangiom, Granulom, Fibrom etc.	13	1,6
Lipom	26	3,2
Sclerosis aut fibrosis mammae	45	5,6
Fibroadenom	186	23,0
Fibrosing adenosis	25	3,1
Mastopathia cystica fibrosa	349	43,1
Mastopathia cystica fibrosa mit abnormer Tendenz zum Wuchern oder Epithelatyphen	36	4,5
Reines Karzinom	38	4,7
Karzinom kombiniert mit Mastopathie oder Fibrom	64	7,9
Sarkom	1	0,1
Total	809	100,0

III. Gutartige Mammatumoren

A. Nicht epitheliale Tumoren

Klinisch spielen die nicht epithelialen Geschwülste der Brustdrüse eine ganz untergeordnete Rolle. Wir fanden unter den 809 exstirpierten Tumoren 26 mal (3,2 %) ein Lipom (Tab. I). Andere bindegewebige Geschwülste traten nur vereinzelt auf: 6 mal ein kavernoöses Hämangiom, 2 mal eine Epidermoidcyste und je 1 mal ein teleangiektatisches Granulom, ein Fibrom, ein Fibromyom, ein Naevus pigmentosus und

ein infiziertes Granulom. *Schultz* (108) fand unter 1096 Geschwülsten nur in 0,4 % nicht epitheliale Formen, wir dagegen immerhin 4,8 %. Der Unterschied beruht auf der bei uns jedesmal strikte durchgeführten Probeexstirpation.

B. Fibroadenom

Eine der häufigsten Formen unter den von uns untersuchten 809 Mammatumoren ist mit 186 Fällen oder 23 % das Fibroadenom (Tab.I). 104mal kam diese Geschwulst alleine, 74 mal mit Mastopathie und 8 mal mit Karzinom zusammen vor. *Die pathologische Anatomie* unterscheidet nach der Beziehung des Bindegewebes zum Epithel zwei Formen: das Fibroadenoma intracaniculare und das Fibroadenoma pericanaliculare, die teilweise rein, aber auch nebeneinander vorkommen (Tab.II). Während bei unserem Material die intrakanalikuläre Form die perikanalikuläre beinahe 6 mal überwiegt (36,3 % zu 6,5 %), fand *Burkhardt* (19) am Zürcher Material ziemlich ausgeglichene Verhältnisse (20 % zu 19 %). *Rose* (19) fand wiederum eine beinahe fünf-fach größere Häufigkeit der intrakanalikulären Formen (64,9 % zu 14,2 %). *Stamm* (113) zählt in diese Gruppe auch die Myxofibroadenome, von denen in unserem Patientengut 2 gefunden wurden. *V. Albertini* (1) hingegen ordnet diese zu den Geschwülsten vom Typus des gallertigen Bindegewebes und weist darauf hin, daß sie äußerst selten in der Brustdrüse vorkommen.

Das *Durchschnittsalter* betrug 40,5 Jahre, die Extremfälle schwankten zwischen 17 und 74 Jahren. *Burkhardt* (19) fand 35,6 Jahre.

Tabelle II. Histologische Aufteilung der Fibroadenome (Frauenspital Basel 1943–1962).

Histologie	Anzahl	Prozent
Fibroadenoma intrakanalikulare	68	36,3
Fibroadenoma perikanalikulare	12	6,5
Fibroadenoma partim intra-, partim perikanalikulare	15	8,1
Fibroadenoma ohne eindeutige Charakteristik	88	47,6
Fibroadenoma phylloides	1	0,5
Fibromyxadenoma	2	1,0
Total	186	100,0

Beim Bemühen, den Tumoren eine bevorzugte *Lokalisation* zuzuordnen, stoßen wir auf die Schwierigkeit, daß die Tumoren häufig die Quadrantengrenzen überschritten. Übereinstimmend wird in der Literatur festgestellt, daß, wie beim Karzinom und der Mastopathie, der äußere obere Quadrant die größere Zahl aller Fibroadenome beherbergt (Tab. III).

Tabelle III. Lokalisation der Fibroadenome (Frauenhospital Basel 1943–1962).

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Oberer äusserer Quadrant	49	26,4
Oberer innerer Quadrant	31	16,7
Unterer äusserer Quadrant	14	7,5
Unterer innerer Quadrant	12	6,4
Obere Hälfte	3	1,6
Untere Hälfte	3	1,6
Äussere Hälfte	4	2,2
Innere Hälfte	2	1,1
3 Uhr	10	5,4
6 Uhr	5	2,7
9 Uhr	3	1,6
12 Uhr	3	1,6
Links	29	15,5
Rechts	18	9,7
Total	186	100,0

Unsere Einteilung entspricht der in anderen Publikationen meistens verwendeten Darstellung. Sie berücksichtigt auch die nicht genau lokalisierbaren Tumoren.

C. *Fibrosing adenosis*

1940 führten *Ewing* und *Stewart* (126) als erste die Bezeichnung «fibrosing adenosis» ein. *Hamperl* (1) bezeichnet diese histologische Form als Myothelien; *v. Albertini* (1) spricht von Korbzellenwucherung. Dieses Bild fand sich unter unseren 809 Mammatumoren bei 25 Patientinnen (3,1%), und zwar 20mal kombiniert mit Mastopathie (Tab. I). Entsprechend schreiben *Kellner* und *Gati* (58): «die sogenannte Fibrosing adenosis ist beinahe immer neben einer Mastopathie, besonders ihrer fibrösen Form vorhanden.» Während aber *Martelli* (77) die Fibroadenosis als ideale Grundlage für die Entwicklung von

Mastopathie und Fibroadenom betrachtet und er darin von andern Autoren unterstützt wird, findet *Cecconi* (21), daß keine aethiologische Beziehung zwischen Mastopathie und Adenosis scleroticans besteht, wie er diese Tumorart bezeichnet.

Die überragende Bedeutung der Korbzellenwucherung liegt darin, die sich ganz kompakte Zellmassen bilden können, daß in dieser Form den Histologen gerne zur Annahme eines beginnenden Karzinoms verleiten. *V. Albertini* (1) kennt keine maligne Form der Korbzellen. Er betont ausdrücklich, dass es sich weder um eine Präkanzerose noch um ein junges Karzinom handeln kann. *Pignataro* (94) hält ihre Anwesenheit ebenfalls für ein Zeichen der Benignität. Dass schon manche Mamma wegen dieses Verdachtes unnötig amputiert worden ist, beweist die Arbeit von *P. Meyer* (83), der Frauen im Alter von 20–35 Jahren, dem Prädilektionsalter der Korbzellentumoren, nachkontrollierte. *Meyer* (83) fand bei 61 als Karzinom diagnostizierten Fällen dieser Altersgruppe 12, bei denen er nachträglich die Diagnose myoepithelialer Tumor stellte. Es mussten also 20 % der Diagnosen dieser Gruppe revidiert werden. Solche Resultate stellen nun aber die Erfolgsstatistiken der Mammakarzinombehandlung entscheidend in Frage, denn in den Klinikstatistiken figurieren diese Fälle immer noch als Karzinom. Bei unsern 25 Fällen mit Fibrosing adenosis fanden wir nur 3 Patientinnen unter 35 Jahren und 22 mal ältere Frauen. Es ist also gut möglich, daß auch bei Karzinomträgerinnen über 35 Jahren die Diagnose in einzelnen Fällen revidiert werden müßte und Erfolgsstatistiken ungenau sind. Noch ein anderer Gesichtspunkt verleiht diesem Brusttumor große Bedeutung: *eine Diagnose während der Operation auf Grund eines Schnellgefrierschnittes ist nicht genügend sicher, um diese histologische Form von einem Karzinom abzutrennen*. Es muß nach *Wertheimann* (127) in diesen Fällen die sorgfältige Paraffineinbettung durchgeführt werden. So bleibt nur mehr die Probeexstirpation und das Abwarten des sicheren histologischen Befundes übrig, um der Forderung *Cecconis* (22) nachzukommen: «diese gutartige Form ist nun so gut bekannt, dass keine Verwechslung mit malignen Formen vorkommen sollte.»

D. Mastopathie

Als häufigste Brustgeschwulst fanden wir in 349 Fällen oder in 43,1 % die Mastopathia cystica fibrosa. Dazu kommen noch die Formen von Mastopathie mit abnormer Tendenz zum Wuchern oder mit Epithel-

atypien, nämlich 36 oder 4,5 % (Tab. I). 214 mal lag die Mastopathie allein vor, 71 mal war sie mit Fibroadenom, 64 mal mit Karzinom kombiniert. Die bei keiner andern benignen Brustgeschwulst feststellbare Häufung der Kombination mit Epithelatypien und mit Karzinom muß daran denken lassen, daß die Mastopathia cystica als histologisch fest umschriebene, für die Brust spezifische Gewebsveränderung die Tendenz zur malignen Entartung haben könnte. Wir sind jedoch der Ansicht, daß die Mastopathie nur dann als Praeakanzerose gewertet werden muß, wenn histologisch eine abnorme Tendenz zum Wuchern, Epithelatypien oder proliferierende intrakanalikuläre Papillome gefunden werden.

In der Literatur fallen die großen Schwankungen der Angaben über Mastopathiehäufigkeit auf. So zitiert *Burkhardt* (19) Werte von 12,8 bis 58 % Mastopathien, bezogen auf alle Mammatumoren. Sicher beruhen diese Unterschiede auf der Unsicherheit der *Histologie*, was als Mastopathie bezeichnet werden soll. Zwar schreibt *v. Albertini* (1): «Die Histologie der Zystenmamma ist an sich einfach.» *Lewison* und *Lyons* (73) geben eine Zusammenstellung von 17 Synonyma und schreiben dazu: «Selten gab es für eine andere Krankheit so viele Synonyma, so viele verschiedene Bezeichnungen, wie für die gutartigen Tumoren der Brust, was oft Anlaß gab zu widersprechenden Auffassungen und Verwechslungen.» *Konjetzny* (64) erwähnt sogar über 40 Synonyma. Die gegenwärtige amerikanische Literatur gebraucht mit Vorliebe den Ausdruck «chronic cystic mastitis», während in England der Begriff «Fibroadenosis» bevorzugt wird. *Kellner* und *Gati* (59) betrachten die Mastopathie als einen Sammelbegriff, der mehrere biologisch sich verschieden verhaltende Prozesse einschließt. *Obermann* und *Frank* (91) fordern die Bezeichnung Mastopathie für alle Veränderungen der Brustdrüse mit der gemeinsamen Basis, nämlich einer abnormen Reaktion des Stromas und Epithels auf die Einwirkung von Oestrogen. Sie betrachten das Fibroadenom, die Mastopathia cystica usw. nicht als Einzelformen, sondern als Spektrum im gemeinsamen Mastopathierahmen. Wir sind der Ansicht, daß unter diesem Begriff nur die eigentliche Mastopathia cystica fibrosa Reclus verstanden werden sollte. Wir schließen uns damit *v. Albertini* (1) an, der die Mastopathia cystica fibrosa als akute Wucherung des Milchgangepithels verschiedener Intensität definiert. Diese Wucherung reicht von der Mehrschichtigkeit über Pseudopapillen und Epithelbrücken bis zu einer massiven Füllung der Lumina, wobei es auch zur Bildung von Zysten in Milchgängen mit gewuchertem Epithel kommt.

Auch *Werthemann* (127) bezeichnet als *Mastopathia cystica fibrosa* diese typische, zystische und fibröse Veränderung des Drüsengewebes der Mamma. Wir stützen uns im folgenden auf die histologische Definition von Prof. *Werthemann*.

Das *Durchschnittsalter* der Basler Mastopathie-Patientinnen betrug 43,2 Jahre. Das entspricht den Literaturangaben, die alle ungefähr 40–45 Jahre angeben. Es liegt unter dem Karzinomalter und über dem Alter der Patientinnen mit Fibroadenom.

In bezug auf die *Seitenlokalisation* stellen wir das Überwiegen der linken Brust über die rechte fest, sowie der äußern Hälfte, besonders des obern Quadranten, gegenüber der innern Seite (Tab. IV). Auffallend ist, wie beim Fibroadenom, die Analogie zur Krebslokalisation. In der Literatur wird oft die Meinung wiedergegeben, die linke Brustseite sei nicht nur von Mastopathie, sondern von Tumoren überhaupt häufiger betroffen als die rechte. Diese Seitendifferenz ließ sich auch bei unserem Krankengut nachweisen, wurden doch 349 Exzisionen rechts und 413 links ausgeführt (vgl. dazu 19,97). *Cianbellotti* (22) meint, dies sei dadurch begründet, daß die linke Brust oft mehr Drüsengewebe enthalte, die Häufigkeit aberrierender Herde links größer, die Blutversorgung geringer und die Exposition gegenüber Traumen häufiger sei. Andere Autoren glauben, daß die Rechtshänderin ihre linke Brust genauer palpiert als die rechte.

Cunningham und *Wyse* (27) betrachten die Mastopathie als eine Störung des Gleichgewichtes zwischen der *Östrogen- und Gestageneinwirkung*. Auch *Gruensberger* (42) betont die hormonale Ätiologie. *Stajano* (112) ist überzeugt, daß alle gutartigen Erkrankungen der Mamma auf hormonale Reize hin entstehen, zuerst als reversible Schwellungen des Bindegewebes, später, nach häufigen Reizungen, als anatomische Veränderungen, die nicht mehr rückgängig gemacht werden können. In der Tat geht der tumorösen Mastopathie nicht selten die funktionelle Mastodynie voraus, worauf schon *Billroth* (10) im Jahre 1880 hingewiesen hat. Die Tatsache, daß durch Ruhigstellung der hypophysären Gonadotropinproduktion und damit auch des Östrogen-Gestagenzyklus im Blut sowohl Mastodynie- als auch Mastopathiebeschwerden unterdrückt werden können, spricht jedenfalls für eine hormonale Genese. Als Therapie der Wahl bei Mastodynie und Mastopathie gilt die Hemmung der gonadotropen Hypophysenfunktion mit androgenem Hormon, z.B. monatlich 50–100 mg eines Depottestosterons.

Tabelle IV. Lokalisation der Mastopathie (Frauenspital
Basel 1943–1962).

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Oberer äusserer Quadrant	81	21,0
Oberer innerer Quadrant	45	11,7
Unterer äusserer Quadrant	34	8,8
Unterer innerer Quadrant	26	6,8
Obere Hälfte	7	1,8
Untere Hälfte	8	2,1
Äussere Hälfte	4	1,0
Innere Hälfte	3	0,8
3 Uhr	11	2,9
6 Uhr	4	1,0
9 Uhr	13	3,4
12 Uhr	13	3,4
Links	71	18,4
Rechts	65	16,9
Total	385	100,0

Wir stützen uns auf die bewährte Einteilung anderer Autoren (19, 97), da die Tumoren oft mehr als einen Quadranten einnahmen.

Nicht selten zeigt eine Brust mit Mastopathia cystica eine «*pathologische Sekretion*». Dieser Begriff wurde von Konjetzny (64) vorgeschlagen, während die Bezeichnung «blutende Mamma» und «sezernierende Brust» schon von Mintz (85) im Jahre 1910 verwendet worden ist. Zwischen serös-gelblicher, bräunlicher, serös-blutiger und rein blutiger Sekretion bestehen nur quantitative Unterschiede. Erythrozyten werden praktisch immer im Sekret gefunden. Wir haben bei 762 Brusttumoren in 41 Fällen (5,4 %) eine pathologische Sekretion festgestellt (Tab. V). Diese Erscheinung führte die Patientinnen eher früher zum Arzt als Tumoren oder Schmerzen, besonders, wenn es sich um blutige Sekretion handelte. Von 7 Papillomen, die wir entsprechend v. Albertini (1) zu den Fibroadenomen gezählt haben, zeigten 6 eine Sekretion. Nach der Literatur wird diese Sekretion am häufigsten bei intrakanalikulären Papillomen (57) und bei Mastopathie (55) gefunden. *Der Anteil an malignen Veränderungen, die einer pathologischen Sekretion zu Grunde liegen, wird auf 20–40 % geschätzt* (20, 33, 49). Unter unsern 41 Patientinnen mit pathologischer Sekretion litten

6,35 % an Mastopathie, 14,5 % an Papillomen und 9,8 % an einem Karzinom (Tab. V). Die pathologische Sekretion ist also ein Symptom der Mastopathie und weist nicht in erster Linie auf ein Karzinom hin. Trotzdem darf bei diesem Befund mit der Probeexstirpation nicht zugewartet werden. Wenn kein Tumor zu palpieren ist, was nicht so selten vorkommt, so kann die Mammographie zur Lokalisierung der nachfolgenden Exstirpation nützliche Dienste leisten. Am besten bewährt sich die Untersuchung der Mamma mit Druck im Sinne des Uhrzeigers und Inzision an jenem Ort, woher beim Pressen die Sekretion fließt. Die reine zytologische Untersuchung nach *Papanicolaou* kann gewisse Hinweise auf die Histologie des veränderten Mammagewebes geben, ist jedoch nicht genügend sicher und darf die ambulante Probeexstirpation niemals ersetzen.

Tabelle V. Häufigkeit der pathologischen Sekretion.

Autor	Gesamtzahl der Patientinnen	Patholog. Sekret		gefundene Histologie		
		Anzahl	Prozent	Mastop.	Papillom	Karzinom
Basel	762	41	5,4	63,5	14,5	9,8
Burkhardt (19)	950	44	4,5	26,5	12,0	52,0
Kratochvil (67)	1560	80	5,1	90,0		6,2
McPherson (67)	1205	72	6,0			12,5
Veronesi (119)	771	93	12,0	60,0		6,2

IV. Mammapräkanzerose

Die Nachkontrolle von 551 Patientinnen mit gutartigen Brusttumoren hat ergeben, daß nur 8 oder 1,4 % später an einem Mammakarzinom erkrankten, 6 am Ort der Erkrankung, 2 auf der Gegenseite (Tab. VI). Die Zahl der Karzinome, die bei Patientinnen mit behandelter Mastopathie ohne Atypien entstanden, weicht mit 2 % nicht von der durchschnittlichen Erkrankungshäufigkeit an Mammakarzinom ab (Tab. IX). Die relativ hohe Zahl von 6,4 % malignen Rezidiven bei Mastopathien mit Atypien, Epithelwucherungen und proliferierenden intrakanalikulären Papillomen ist bei unserer kleinen Zahl von Patientinnen nicht signifikant. Trotzdem veranlaßt sie uns, die Ansicht jener Autoren zu übernehmen, die zwar nicht die einfache

Mastopathie, wohl aber die Mastopathie mit Atypien, Epithelproliferationen und intrakanalikulären proliferierenden Papillomen als Präkanzerose betrachten. So schreibt *Davis* (29): das eigentliche Karzinom entsteht gewöhnlich unabhängig von der Mastopathie. *Nissen* (87): Mastopathie ist keine Präkanzerose, da bei Patientinnen mit Mastopathie nicht häufiger Karzinom zu finden ist als bei Patientinnen ohne Mastopathie. *Degrell* und *Kadas* (31): kein einziges auf dem Boden der Mastopathie entstandenes Karzinom entwickelt sich aus der sogenannten einfachen Mastopathie.

Die oben erwähnten Grenzfälle histologischer Atypien — boderline cases — stellen sicher ein pathologisches Problem dar. Dazu schreibt *v. Albertini* (1): «Die Proliferationen der Mastopathie stellen meines Erachtens eine Gefahr dar, ob man sie nun Präkanzerose nennen will oder nicht. Daher ist die chirurgische Intervention in solchen Fällen sicher angezeigt. Wir glauben nicht, daß jedes Papillom a priori den bösartigen Charakter in sich trägt, sondern möchten dies nur für die sogenannten proliferierenden Papillome annehmen. Ich selbst stehe unter dem subjektiven Standpunkt, daß diese Erkrankung doch häufig und sicher nicht zufällig bei manifestem Karzinom gefunden wird, gewöhnlich gelingt es auch zu zeigen, daß das Karzinom sich aus dieser Form heraus entwickelt hat.» *V. Albertini* (1) berührt hiemit das Problem der Kombination von Mastopathie und Karzinom. Obgleich wir 62,8 % unserer Karzinom-Fälle mit Mastopathie kombiniert vorfanden (Tab. VII), zeigten, wie erwähnt, nur 2 % unserer Mastopathien

Tabelle VI. Rezidive nach benignen Brusttumoren (Frauenspital Basel 1943–1962).

Histologie	Häufigkeit	Rezidive		Histologie der Rezidive		
		Zahl	Prozent	gutartig	atypisch	maligne
Mastopathie ohne Atypien	296	106	35,9	92	8	6 (2,0 %)
Mastopathie mit Atypien	30	11	36,6	8	1	2 (6,4 %)
Fibroadenom	151	21	13,9	21	—	—
übrige nicht maligne Tumoren	74	13	18,6	13	—	—
Total	551	151	27,4	134	9	
				(24,4 %)	(1,6 %)	(1,4 %)

eine spätere maligne Degeneration (Tab. VI). Unsere Mastopathie-Patientinnen waren also nicht mehr karzinomgefährdet als die Durchschnittsbevölkerung (2 % Brustkrebs). Das spricht gegen die Autoren (71), die das Karzinom 2-3 mal häufiger nach Mastopathie sehen als erwartet.

Indessen darf die Tatsache nicht übersehen werden, daß 6,4 % der Mastopathien mit Epithelatyphen trotz operativer Exstirpation später ein Mammakarzinom entwickelten (Tab. VI). Wir möchten also den Schwerpunkt auf die Epithelatypie setzen und postulieren, daß benigne Mammatumoren mit Epithelatyphen den Charakter von Präkanzerosen haben können und dementsprechend regelmäßig kontrolliert werden müssen. Unter gutartigen Tumoren, die besonders zu Epithelatyphen neigen, ist in erster Linie die Mastopathie bekannt.

V. Mammakarzinom

Die dritthäufigste Gruppe der Mammageschwülste bildete das Karzinom. 102 oder 12,6 % von 809 Probeexstirpation betrafen karzinomatische Tumoren (Tab. I). Davon waren 38 reine Karzinome, 64 mit Mastopathie, 8 davon zudem mit Fibroadenom kombiniert. Dies entspricht einer Häufigkeit der Kombination von 62,8 % (Tab. VII).

Tabelle VII. Häufigkeit von Karzinom mit Mastopathie.

Autor	Karzinomzahl	Zahl der Kombinationen mit Mastopathie %
Basel (Frauenspital)	102	62,8
Burkhardt (19)	950	7,6
Wang (104)	159	21,0
Schimmelbusch (106)		8,0
McCarthy (4)	1000	100,0

Wir haben schon erwähnt, daß diese Koinzidenz nicht auf einem ätiologischen Zusammenhang sondern auf statistischer Wahrscheinlichkeit beruht.

A. Statistik des Mammakarzinoms

Die weibliche Brustdrüse steht im Hinblick auf die Krebserkrankung weitaus an erster Stelle. Rund 1/3 aller weiblichen Karzinome betreffen die Brust (Tab. VIII).

Tabelle VIII. Häufigkeit der Krebserkrankungen bei der Frau (Sammelstatistik der American Cancer Society 1949) (2).

	%
Mamma	38
Uterus und Ovarien	22
Haut inkl. Vulva, Vagina	21
Darmtrakt excl. Rectum	7
Rectum	5
Ableitende Harnwege	2
Lymphatisches System	2
Übriges	3

Die *Morbidität* an Mammakarzinom wird auf 3 % geschätzt. In der Schweiz lebten 1962 rund 2 823 000 Frauen mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 70 Jahren. Im gleichen Jahre starben 871 Frauen an Brustkrebs. Unsere Untersuchungen sowie die Literatur zeigen, daß bestenfalls 30 % der Patientinnen mit Mammakarzinom ihr Leiden überleben (Tab. X). Die 871 Todesfälle entsprechen den 70 % der Frauen, die ihr Leiden nicht überlebten. Demnach werden pro Jahr in der Schweiz rund 1240 Patientinnen vom Mammakarzinom befallen. Bei einer Lebenserwartung von 70 Jahren erkranken also rund 87 000 ($= 1240 \times 70$) von den total 2,8 Millionen Schweizerinnen im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Es muß deshalb jede dreißigste bis vierzigste Frau mit einem Brustkrebs rechnen (87 000 von 2 800 000). Dies entspricht einer Morbidität von rund 3 %. 1935–1940 waren es in der Schweiz noch 2 % (86). *Hagensen* (86) fand 1950 in New York eine Morbidität von 4 %, *Goldberg* (40) 1956 in USA 5 %. (Tab. IX).

Die *Letalität* beträgt bei den heutigen Behandlungsmethoden nach 5 Jahren 35–55 %, nach 10 Jahren 55–70 %, nach 15 Jahren 60–80 % und nach 20 Jahren 80–90 % (Tab. X). In Tabelle X sind Überlebens-

Tabelle IX. Morbidität an Mammakarzinom.

Von 2 823 000 im Jahre 1962 in der Schweiz lebenden Frauen starben an Mammakarzinom:	871
(Dieses Verhältnis blieb in den letzten 20 Jahren annähernd konstant, vgl. 115)	
Bei einer Letalität von rund 70 % nach Mammakarzinom muß im Jahr 1962 eine um 30 % höhere Morbiditätsziffer angenommen werden von rund 871 + 30 %	1000-1500
Bei einer Lebenserwartung von durchschnittlich 75 Jahren haben 1962 im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom durchgemacht: (1000 × 75 Frauen)	75 000
Gesamtbevölkerung 1962 von 2 823 000 Frauen zu Mammakarzinompatientinnen (75 000) ergibt für das Jahr 1962 eine Morbidität:	38 : 1 (3 %)
Nachbur (86) Schweiz 1940	54 : 1 (2 %)
Hagensen (86) New York 1950	25 : 1 (4 %)
Goldberg (40) USA 1956	20 : 1 (5 %)

statistiken aus der Schweiz, England, Frankreich, UDSSR und USA zusammengestellt. Von unseren 102 Patientinnen mit Mammakarzinom konnten wir 55 während 10-20 Jahren überwachen. Wir fanden dabei eine Letalität von 60 % innert 5 Jahren und 80 % innert 10 Jahren.

Tabelle X. Letalität an Mammakarzinom (angeblich ungereinigte Überlebensstatistiken).

	5 Jahre %	6-10 Jahre %	11-15 Jahre %	16-20 Jahre %
Univ. Frauenklinik Basel	39 (82/33)	21 (70/15)	6,4 (59/4)	
Bloom (12)	50	31	19	14
Robbins (99)	53	38	27	
Berg (7)	53	43	26	
Bloom, Richardson (13)	50	32	21	
Berkson (7)	61	47		
Vogt-Hoerner (121)	65			
Kholdine (60)	59			
Cole (24)	55			
Lalanne (69)	50			
Rigby-Jones (98)	43			

Ungefähr 10 % der Todesfälle betrafen interkurrente Krankheiten und nicht Karzinomfolgen.

Unsere gereinigte Letalitätsstatistik (Tab. XI) zeigt eine Sterblichkeit an Mammakarzinom innerhalb 10 Jahren nach der Operation von 42,3 %, wobei die größte Absterbequote in den ersten 5 Jahren, nämlich 34,6 % oder 36 von insgesamt 44, zu verzeichnen ist.

Tabelle XI. Letalität an Mammakarzinom (gereinigte Letalitätsstatistik der Universitätsfrauenklinik Basel).

Postoperationem	1-3 J.	4-5 J.	6-10 J.	11-15 J.	16-20 J.
Nachkontrolliert	102	51	33	15	4
An Mammakarzinom gestorben in den Jahresgruppen	36	5	3	0	0
An Mammakarzinom gestorben seit der Operation	36	41	44	44	44
Letalität	34,6 %	39,4 %	42,3 %		

Die Mortalität beziffert sich auf 0,3-0,4 %. Bei 24 081 weiblichen Todesfällen im Jahre 1962 sind im statistischen Jahrbuch der Schweiz (115) 871 Exitus an Mammakarzinom registriert. Über 3 % der weiblichen Todesursachen von 1962 entfielen damit auf den Brustkrebs. Von den 1962 lebenden 2,8 Millionen Schweizerinnen starben demnach in diesem Jahr 0,3‰ (871) an einem Mammakarzinom. Die Basler Statistik (116) verzeichnet 1962 unter 121 980 Frauen 1212 Todesfälle, davon 46 oder 4 % an Mammakarzinom, also eine Mortalität von 0,4‰ (Tab. XII).

Tabelle XII. Mortalität der Frauen an Mammakarzinom.

	Schweiz	Basel-Stadt
Lebende Frauen 1962	2 823 000	121 950
Todesfälle weibliche 1962	24 801	1 212
Davon Mammakarzinom	871	46
Mortalität 1962	0,3 ‰	0,4 ‰

B. Vererbung

Auf Grund der Literaturangaben ist es unwahrscheinlich, daß die Veranlagung für Mammakarzinome durch den Erbgang in Erscheinung tritt (17, 75). Immerhin wurden unter unsern Patientinnen diejenigen, deren Eltern bereits an einem Karzinom starben, mehr von einem Mammakrebs befallen als diejenigen, deren Aszendenz krebsfrei war (Tab. XIII). Natürlich läßt sich bei dieser kleinen Zahl nur ein bedingter Schluß ziehen.

Bei den 9 Elternpaaren unserer Karzinompatientinnen trat der maligne Tumor 3 mal beim Vater und 6 mal bei der Mutter auf. 2 mal handelte es sich um ein Mammakarzinom, 7 mal war ein anderes Organ betroffen.

Macklin (75) schreibt zu diesem Problem: «Das bisher vorliegende Material reicht nicht aus, um selbst für den Brustkrebs als das günstigste Objekt für die Untersuchung der Krebsvererbung sichere Schlüsse zu ziehen.» *Bucalosi* und *Veronesi* (17) fanden demgegenüber bei Patientinnen mit Mammakarzinom dreimal mehr Krebskrankheiten in der Verwandtschaft als bei gesunden Frauen. Sie nehmen an, daß der familiäre Faktor chromosomaler Natur sei, der eine vermehrte Produktion der Sexualhormone bedingt.

Tabelle XIII. Zahl von Karzinomen in der nächsten Verwandtschaft (Frauenspital Basel 1943–1962).

	660 benigne Mammatumoren	Mammakarzinome 102
Kein Elternteil mit Karzinom	635 (96,3 %)	93 (91 %)
1 Elternteil mit Karzinom	18 (2,7 %)	5 (5 %)
2 Elternteile mit Karzinom	7 (1,0 %)	4 (4 %)

C. Hormonale Faktoren

Über den Einfluß der endokrinen Sekretion auf Genese und Ausbreitung des Mammakarzinoms gehen die Meinungen auseinander. *Martz* (78) lehnt eine Bedeutung der Östrogenhormone bei der Genese des

Mammakarzinoms ab. Er warnt vor einer allzu leichtfertigen Übertragung der Erfahrungen mit dem Mäusekarzinom auf den Menschen. Auch beim Mäusekarzinom müssen übrigens mindestens 3 Faktoren zusammenwirken, um einen karzinogenen Effekt zu erreichen, nämlich ein Follikelhormon, ein Faktor genetischer Natur und ein virusähnlicher Faktor. Roth (101) findet keine verminderte Karzinomhäufigkeit im Postklimakterium und vermißt bei seinen 124 Krebsfällen im Reproduktionsalter Zeichen von Hyperfollikulinismus. Keine einzige unserer untersuchten Mammakarzinom-Patientinnen zeigte Normabweichungen vom endokrinen Status.

Hingegen besteht Einigkeit, daß Östrogene die *Ausbreitung* des Brustkrebses beschleunigen können. Von der Werft (126) unterscheidet bezüglich des Östrogeneinflusses auf ein bestehendes Mammakarzinom ein östrogenabhängiges Karzinom während der Reproduktionsperiode und ein östrogenunabhängiges Alterskarzinom.

Schließlich herrscht kein Zweifel, daß Östrogene und Androgene bei bestehendem Brustkrebs das *Wachstum hemmen* können. Indessen differieren die Meinungen, welche Brustkarzinome gehemmt oder stimuliert werden. Ehlers und Hienz (36) empfehlen deshalb die Bestimmung des zellkernmorphologischen Geschlechtes der Mammakarzinomzellen. 20–50 % sollen männlich, also chromatin-negativ sein und deshalb eine Östrogentherapie verlangen. 50–80 % sollen weiblich sein, das heißt chromatin-positiv, und deshalb auf Androgene regressiv reagieren. Da bis jetzt zu wenig klinische Resultate vorliegen, können diese Forschungen nicht als gesichert angesehen werden. Es ist möglich daß alle massiven Änderungen im Stoffwechsel der Steroidhormone oder ihrer hypophysären Stimulatoren das östrogenabhängige Mammakarzinom vorübergehend zur Regression bringen.

Die Zusammenhänge zwischen *Brustkrebs und Geburtenzahl* sind nicht klar. Zwar gibt es viele Statistiken (77, 87), die für die meisten Frauen mit Mammakarzinom eine Häufung der Geburten deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt angeben. Nachbur (86) zitiert jedoch amerikanische, dänische, englische, indische, japanische, norwegische und puertoricanische Statistiken, die zeigen, daß das Mammakarzinom häufiger auftritt bei unverheirateten, bei kinderlosen und bei oligoparen Frauen, ferner bei solchen, die nicht oder wenig gestillt haben und bei Spätverheirateten. Ähnlich finden Maurer und Minder (79) bei 2001 Karzinomen der Brust eine niedrige Geburtenhäufigkeit. Das gleiche Resultat bestätigt Von der Werft (126) bei 2745 Karzinomfällen. Gestützt auf unsere eigenen Fälle sind wir der An-

sicht, daß häufige Geburten die Entwicklung eines Mammakarzinoms nicht fördern.

D. Alter

Das Durchschnittsalter betrug in unserem Krankengut 56,2 Jahre, mit der größten Häufigkeit zwischen 50-60 Jahren. Es liegt also deutlich über den Altersgruppen von Fibroadenom und Mastopathie. Die jüngste Patientin war 18, die älteste 87-jährig.

E. Trauma

Von 5 % unserer Patientinnen mit Mammakarzinom wird als Ursache der Entwicklung des Tumors ein lokales Trauma angegeben. Teilweise ist dies sicher dem Kausalitätsbedürfnis der Patientinnen zuzuschreiben. *Kilgore* (61) zog 1954 aus seinem Krankengut den Schluß, daß das Mammakarzinom nicht durch ein Trauma verursacht sein kann. Umgekehrt schloß 1962 *Hollsy* (52) aus der Literatur und gestützt auf eigene Fälle, daß bei chronischer Mastopathie das Trauma einen malignen Prozeß verursachen kann. *Demmner* (32) mißt einer schmerzhaften Verhärtung nach einer traumatischen Einwirkung größere Bedeutung bei, weil er annimmt, daß nach einer Kontusion oder traumatischen Suffusion das Mammaparenchym maligne entarten kann. *Sträuli* (116) faßt dieses Problem von juristischer Seite her folgendermaßen zusammen: «Das Karzinom ist das Endergebnis eines langgezogenen, ursächlich komplexen Prozesses. Das Trauma kann sich an beliebiger Stelle in denselben einschalten als Faktor, der den Effekt vorgängig, gleichzeitig oder nachfolgend einwirkender karzinogener Einflüsse hinsichtlich Ausmaß und Tempo verstärken kann (nicht muß). Einzelursächlich bedingt es jedoch das Endergebnis nie. Die Begutachtung muß sich beim Problem Mammakarzinom und Unfall auf die Feststellung beschränken, ob ein Trauma zeitlich und lokalisatorisch in den pathogenetischen Rahmen einer bestimmten Geschwulst hineinpaßt, um überhaupt die Möglichkeit zur Mitwirkung gehabt zu haben; die Tatsächlichkeit dieser Mitwirkung kann nicht in jedem Falle erkannt werden.» Dadurch wird es praktisch kaum jemals möglich sein, das Mammakarzinom als Folge eines Unfalles anzuerkennen und daraus einen Haftpflichtanspruch abzuleiten.

F. Doppelkarzinom

Ein interessantes Problem stellt die *Doppelseitigkeit des Mammakarzinoms* dar. *Werthemann* (127) fand im gesamten Material des Basler Pathologischen Institutes 32 mal (2,9 %) ein doppelseitiges Mammakarzinom, davon waren 6 gleichzeitig entstanden. In unserm Patientengut entstanden bei drei Patientinnen Karzinome in beiden Brüsten, jedoch nicht gleichzeitig. Dies entspricht ebenfalls 3 %. Auf Grund der histologischen Ähnlichkeit, der gleichzeitig mit dem zweiten Brustkarzinom auftretenden Metastasen in anderen Organen und der Brückensymptome (ebenfalls Metastasen) sind wir der Ansicht, daß es sich beim zweiten Mammakarzinom nicht um ein unabhängiges Neoplasma, sondern um eine Metastase des früher aufgetretenen Karzinoms der Gegenseite handelt.

Fall 1. KG 700/55. Eine 56-jährige Patientin litt 1950 an einem Mammakarzinom der linken Brust. Es wurde mit radikaler Mastektomie und Nachbestrahlung behandelt. Im Februar 1955 bemerkte die Patientin einen Knoten in der rechten Brust. Am 2. April 1955 entfernten wir durch Probeexstirpation ein Carcinoma simplex intracaniculare. Am 12. April 1955 wurde die radikale Mastektomie angeschlossen. Die Lymphdrüsen waren ohne Karzinominfiltration. Als Nachbehandlung wurde eine Strahlen- und eine Hormontherapie durchgeführt. Am 14. November 1955 starb die Patientin an Metastasen in Becken, Lunge, Hirn und Lendenwirbelsäule.

Fall 2. KG 893/60. Bei einer 47-jährigen Patientin wurde 1954 wegen Carcinoma simplex scirrhosum eine radikale Mastektomie der linken Brust durchgeführt. 1957 trat in der Lendenwirbelsäule eine Metastase auf, die mit Röntgentherapie behandelt wurde. Am 21. 4. 1960 wurde an der rechten Brust durch eine Probeexstirpation ein Carcinom simplex scirrhosum festgestellt und am 2. 5. 1960 durch die radikale Mastektomie die ganze Brust entfernt. Der axilläre Lymphknotenbefund war negativ. Die Patientin wurde nachbestrahlt. Am 16. 1. 1962 starb sie an allgemeiner Carcinosis mit Metastasen in der Lunge und im Perikard.

Fall 3. KG 2368/61. Eine 78-jährige Patientin litt 1960 an einem Corpus-Karzinom, das operativ behandelt worden war. 1961 führte sie ein Brusttumor, verbunden mit blutiger Sekretion, wiederum zum Arzt. Die Mastektomie ergab ein Carcinoma simplex scirrhosum, kombiniert mit Mastopathia cystica und positivem Lymphknotenbefund. Nachbestrahlung. Am 11. 4. 1962 mußte an der gegenüberliegenden Brust eine radikale Mastektomie vorgenommen werden. Die histologische Diagnose lautete Carcinoma simplex partim scirrhosum. Es bestand also das gleiche histologische Bild wie vor einem Jahr. Im Oktober 1963 traten Lungenmetastasen auf, im Dezember 1963 eine supraclaviculäre Drüse. Die Patientin starb an allgemeiner Metastasierung im Januar 1964.

Hubbard (53) fand bei 1,4 % seiner Patientinnen mit Brustkrebs einen Befall beider Mammae, gleichzeitig oder metastatisch. Ruef und Ehlers (103) beobachteten 57 doppelseitige Fälle und erwähnen eine Häufigkeit in der Literatur von 1–10 %. *Die beiden Autoren sind überzeugt, daß in den meisten Fällen das zweite Karzinom als eine Metastase des ersten betrachtet werden muß.* Es stellt sich die Frage, ob nicht prophylaktisch bei einem Mammakarzinom auch die andere Brust entfernt werden sollte, wenigstens als einfache Mastektomie. Leis und Hubbard (70, 53) empfehlen dieses Vorgehen, letzterer allerdings mit der Einschränkung, dies nur bei Fällen vor der Klimax und bei weiterem Kinderwunsch zu tun. Übrigens befürwortet schon Bloodgood (11) 1921 die prophylaktische Amputation der gesunden Brust. Wir sind der Ansicht, daß der Verlust einer Brust und die Ausräumung der Achselhöhle für jede Frau eine solche physische und psychische Belastung bedeutet, daß keine Brust unnötigerweise entfernt werden darf. Die angeführte Häufigkeit eines Karzinomrezidivs in der andern Brust von 3 % verpflichtet den Arzt zur sorgfältigen Überwachung, gibt ihm aber keine Berechtigung, noch weiter in die Persönlichkeit seiner Patientin einzugreifen. «In einer vollständigen Obsorge für den Kranken mit Brustkrebs steht die Rücksichtnahme auf die Persönlichkeit des Patienten über der möglichst ausgedehnten Mastektomie. Nur dadurch verdient der Arzt den Namen, der ihm gegeben ist. Nach Plato ist der Arzt immer ein Arzt für Körper und Seele, wenn er auch nicht alles ganz ist und sein kann» E.F. Lewison (71).

Ein weiteres Problem stellt das *Zusammentreffen mehrerer Karzinome* bei der gleichen Patientin dar. Es stellt sich die Frage, ob Zufall oder Systemerkrankung. 8 unserer Patientinnen litten vor oder nach der Diagnose des Mammakarzinoms an einem weiteren malignen Tumor. Die entspricht rund 8 % und macht dadurch den Eindruck, eher durch Disposition als durch Zufall verursacht zu sein.

Bei unseren Fällen ist es wahrscheinlich, daß die beiden malignen Tumoren unabhängig voneinander entstanden sind. Nach v. Albertini (1) und Schultz (108) kommt es aber in sehr seltenen Fällen vor, daß bei einer Metastase eines Mammakarzinoms sich an Stelle des Epithels vorwiegend das mesenchymale Gewebe entwickelt und der Eindruck eines Sarkoms oder eines Primärkarzinoms entsteht (Fall 8).

Fall 1. KG 680/51. Bei einer 47-jährigen Patientin wurde am 25. 4. 1952 ein Mammakarzinom durch die ambulante Probeexstirpation völlig entfernt und am 2. 5. 1951 die radikale Mastektomie angeschlossen. 1953 verstarb die Frau an

Metastasen eines eben festgestellten Bronchuskarzinoms. Makroskopisch und mikroskopisch handelte es sich nicht um Metastasen des Mammakarzinoms, sondern um ein unabhängig davon entstandenes Karzinom.

Fall 2. KG 905/51. Eine 51-jährige Patientin litt an einem Mammakarzinom, das durch die ambulante Probeexstirpation am 21. 5. 1951 entfernt wurde. Die histologische Diagnose lautete: Carcinoma intracaniculare arborescens. Am 8. 6. 1951 wurde die radikale Mastektomie angeschlossen. 1956 mußte wegen eines Tumors der gegenüberliegenden Brust die Ablatio durchgeführt werden. Die Histologie ergab eine Mastopathie. 1957 wurde ein Corpuskarzinom des Uterus operativ behandelt. Die Patientin starb 1960 an den Metastasen des Uteruskarzinom.

Fall 3. KG 348/51. Eine 56-jährige Patientin wurde im Oktober 1950 wegen eines malignen Ovarialtumors mit Stildrehung ovariectomiert. Am 23. 2. 1951 war nach ambulanter Probeexstirpation eine radikale Mastektomie wegen eines Mammakarzinoms nötig. Im Dezember 1951 kam die Patientin an den Metastasen ad exitum letalis.

Fall 4. KG 1739/52. Eine 69-jährige Patientin litt 1951 an einem Uterussarkom, das operativ behandelt wurde. Am 5. 12. 1952 ergab eine ambulante Probeexstirpation ein Carcinoma simplex scirrhosum der Mamma. Am 6. 12. 1952 wurde die radikale Mastektomie angeschlossen. Die Patientin verstarb an den Metastasen ein Jahr später im Ausland.

Fall 5. KG 1606/53. Die 58-jährige Patientin litt an einem Carcinoma simplex mit Lymphdrüsenbefall, das nach der Schnellschnittdiagnose sofort durch radikale Mastektomie entfernt und mit anschließender Nachbestrahlung behandelt wurde. Am 20. 4. 1956 diagnostizierten wir ein metastasierendes, inoperables Ovarialkarzinom (Carcinome simplex papilliferum). Nachbestrahlung. Exitus letalis am 29. 6. 1956.

Fall 6. KG 1370/53. Bei der 46-jährigen Patientin war 1937 wegen eines Uterusmyoms die supravaginale Uterusamputation durchgeführt worden. 1950 wurde durch eine ambulante Probeexstirpation eine Brustgeschwulst entfernt, deren Untersuchung eine Mastopathie ergab. 1951 war ein Stumpfkarcinom der Portio mit Radium behandelt worden. Am 12. 8. 1953 fanden wir bei einer ambulanten Probeexstirpation ein Carcinoma simplex scirrhosum partim adenomatosum der Brust. Nach Vorbestrahlung wurde am 4. 9. 1953 die Mastektomie durchgeführt, anschließend Nachbestrahlung und Hormonbehandlung mit Methyltestosteron. Eine supraklavikuläre Metastase wurde vom 21. 5. 1955 mit Röntgenstrahlung behandelt. Die Patientin lebt.

Fall 7. KG 756/55. Bei der 45-jährigen Patientin war 1953 ein mediastinaler Tumor mit Verdacht auf Morbus Hodgkin bestrahlt worden. Am 6. 2. 1954 ergab die ambulante Probeexstirpation ein Carcinoma solidum simplex der Brust. Die radikale Mastektomie wurde am 11. 2. 1954 angeschlossen. Die Patientin starb am 1. 5. 1954. Die Sektion ergab ein mediastinales Retothelsarkom mit diffuser Metastasierung. Die Kontrolle der Schnitte aus der entfernten Brust ließ keinen Zweifel an der gestellten Diagnose eines unabhängigen Karzinoms auftreten.

Fall 8. KG 475/55. Die 39-jährige Patientin kam am 2. 3. 1955 zur ambulanten Probeexstirpation eines Tumors der Brust: Carcinoma simplex scirrhosum. Am 15. 3. 1955 folgte die Radikaloperation, anschließend die Nachbestrahlung. Am 20. 3. 1955 wurde bei einer Kontrolldurchleuchtung ein Rundschatten in der rechten Lunge festgestellt. Die Pneumonektomie ergab die Diagnose: Fibrosarkom der Lunge. Am 7. 7. 1960 kam die Patientin ad exitum an Hirnmetastasen, Metastasen im rechten Unterlappen der Lunge und in den verschiedenen Lymphdrüsen.

G. Anamnesedauer und Wachstumsgeschwindigkeit

Allgemein gilt die Regel, daß ein Mammakarzinom mit langer Anamnese langsam wächst und umgekehrt. Im Speziellen ist die Prognose für das Karzinom nicht so sehr von der Länge der Vorgeschichte, das heißt von der Verzögerung des Behandlungsbeginns als von der Schnelligkeit des Wachstums abhängig.

Die Dauer der Anamnese ist bei Brustkarzinomen relativ lang, bei den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Basel durchschnittlich 8,7 Monate (1943-52: 9,8 Monate, 1953-62: 7,6 Monate). Dabei besteht kein Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren (Tab. XIV). Daß im zweiten Jahrzehnt unserer Untersuchungen die Zeit, bis die Patientinnen den Arzt aufsuchten, um rund zwei Monate verkürzt war, läßt doch eine gewisse Hoffnung auf die Erfolge der individuellen Aufklärung und der prophylaktischen ambulanten Kontrollen aufkommen. Es besteht aber kein Zweifel, daß die Brustanamnese noch wesentlich verkürzt werden muß, wenn die Krebstherapie rechtzeitig und erfolgreich einsetzen soll.

In Übereinstimmung mit unseren Resultaten fand *Nachbur* (86) ebenfalls eine leichte Verkürzung der Anamnesedauer um einen Monat in den letzten zwanzig Jahren, wogegen *Ribi* (97) ein Ansteigen von 10,4 auf 12,1 Monate fand (Tab. XV). *Burkhardt* (19) errechnete für Mastopathie eine Anamnesedauer von 9 Monaten (wir 8,8 Monate), für Fibroadenom 22 Monate (wir 10 Monate) und für Karzinome 11 Monate (wir 8,5 Monate). *Ruet* (102) fand bei 1200 Karzinompatientinnen eine Anamnese von durchschnittlich 7 Monaten. *McClellan* und *Manic* (80) können wie wir keine Beziehung zwischen der Histologie und der Dauer der Anamnese feststellen.

Tabelle XIV. Anamnesendauer der häufigsten Mammatumoren (Frauenspital Basel 1943–1962).

	Karzinom	Mastopathie	Fibroadenom
Durchschnitt	8,5 Monate	8,8 Monate	10 Monate
Minimal	2 Tage	2 Tage	1 Woche
Maximal	2 Jahre	5 Jahre	5 Jahre
	(5 × über 1 J.)	(6 × über 1 J.)	(3 × über 1 J.)
Spitze	2 Monate	1 Monat	3 Monate

Tabelle XV. Anamnesendauer des Mammakarzinoms.

Basel	1943–1952	9,8 Monate
	1953–1962	7,6 Monate
Bern (86)	1935–1946	9,25 Monate
	1947–1957	8,25 Monate
Zürich (97)	1935–1945	10,4 Monate
	1946–1955	12,1 Monate

H. Lymphdrüsenbefall

Über 1/3 aller Mammakarzinome an der Universitätsfrauenklinik Basel wiesen bei der Operation bereits einen axillären Lymphdrüsenbefall auf (Tab. XVI). Dies ist im Vergleich zu anderen Statistiken eher ein kleiner Prozentsatz (86, 97). Möglicherweise wirken sich unsere Anstrengungen zur Frühdiagnose des Mammakarzinoms durch Mammapalpation bei jeder Patientenkontrolle und ambulante Exstirpation eines jeden verdächtigen Befundes aus. Dennoch ist es nicht gelungen, den Anteil der karzinomatösen Lymphdrüsenbeteiligung gegenüber dem ersten Jahrzehnt unserer Untersuchung in den Jahren 1953–1962 zu reduzieren (Tab. XVI).

Unsere Resultate bestätigen die in der Literatur allgemein anerkannte Auffassung, daß der Befall der axillären Lymphdrüsenstationen im allgemeinen entscheidend für eine schlechte Prognose ist (Tab. XVII). So zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Überlebensdauer unserer Karzinompatientinnen mit oder ohne Lymphdrü-

senbefall: bei den Patientinnen mit Stadium II nach Steintal erhielten wir eine durchschnittliche Überlebenszeit von 2,37 Jahren, im Stadium I betrug die Überlebenszeit 3,23 Jahre (Tab. XXII).

Tabelle XVI. Axillärer Lymphdrüsenbefall bei Mammakarzinom (Frauenspital Basel 1943–1962).

Jahre	Lymphknoten negativ	Lymphknoten positiv
1943–1952	24 (71 %)	10 (29 %)
1953–1962	41 (60 %)	27 (40 %)
Total	73 (71,5 %)	29 (28,5 %)

Tabelle XVII. Lymphdrüsenbefall und Überlebenschance an Mammakarzinom (Frauenspital Basel 1943–1962).

Lymphdrüsen	Zahl der Patientinnen	Überlebende	Bis Ende 1962 gestorben
Negativ	65	39	26 (40 %)
Positiv	37	8	29 (78 %)
Total	102	47	55

I. Histologie

Für die histologische Einteilung der Karzinomformen haben wir uns dem diagnostischen Prinzip von v. *Albertini* (1) angeschlossen, wie es auch am Basler pathologischen Institut von *Werthemann* (127) gebraucht wird (Tab. XVIII). Überraschend ist die große Zahl von Mischformen (56,1 %), die bei *Werthemann* (127) mit 30,0 %, bei v. *Albertini* (1) sogar nur mit 20,9 % angegeben wird. Carcinoma scirrhosum und Carcinoma simplex sind beide ungefähr gleich häufig vertreten (23,5 % und 13,7 %), wogegen das Carcinoma adenomatousum mit dem Comedokarzinom und dem Carcinoma gelatinosum nur vereinzelt diagnostiziert wurde (Tab. XVIII).

Tabelle XVIII. Histologische Einteilung des Mammakarzinoms (Frauenspital Basel 1943–1962).

Histologie	Zahl	Prozent
Carcinoma scirrhosum	14	13,7
Carcinoma simplex	24	23,5
Carcinoma adenomatosum	3	2,9
Mischformen dieser 3 Arten	57	56,1
Comedokarzinom	3	2,9
Carcinoma gelatinosum	1	0,9
Total	102	100,0
Einteilung nach v. Albertini (1)		

K. Frühdiagnostik des Mammakarzinoms

Die Frühdiagnose des Brustkarzinoms wird gestellt durch die Selbstkontrolle der Frau (monatliches systematisches Abtasten der Mamma), durch die Brustpalpation des Arztes bei jeder Routinekontrolle und durch ambulante Probeexstirpation und histologische Untersuchung jedes unklaren Befundes. Die einzige Möglichkeit zur Beurteilung von Wert und Unwert dieser Kerbsfrüherfassung ist die Statistik. Leider sind in allen Kliniken die Krankenakten so lückenhaft, daß zuverlässige Schlüsse nur bedingt möglich sind. *Koller* (63) schrieb schon 1956: «die jetzige Situation muß als unbefriedigend bezeichnet werden. Wir wissen in der Frage der Karzinomfrüherfassung nicht, wie untersucht werden soll, um der Sorgfaltpflicht des Arztes zu genügen. Es fehlt eine feste Unterlage, sowohl wissenschaftlich wie medizinisch-ethisch, welche für die Durchführung der diagnostischen Abklärung maßgebend wäre.»

Einen Hinweis auf den Wert der beschriebenen Frühdiagnostik findet sich in der Statistik der Basler Universitätsfrauenklinik. Vergleicht man die beiden Dezennieren 1943–52 und 1953–62, so stellt man fest, daß in den zweiten 10 Jahren mehr als doppelt so viele Patientinnen mit Brusttumoren betreut wurden, ein Vielfaches der Zahl, die dem Bevölkerungszuwachs entsprechen würde (Tab. XIX). *Es ist wahrscheinlich, daß dieser Erfolg auf die systematische Anleitung der Patientinnen zur Selbstkontrolle, auf die regelmäßige Brustuntersuchungen bei allen erreichbaren Patientinnen und auf die ambu-*

Tabelle XIX. Zahl der Patientinnen, die an der Universitätsfrauenklinik Basel wegen Mammatumoren betreut wurden.

Jahr	Bevölkerung der Stadt Basel (114)	Anzahl der Patientinnen	Entdeckte Karzinome
1943	171 140	6	—
1944	172 550	10	2
1945	175 100	18	2
1946	178 710	22	6
1947	184 200	15	3
1948	189 360	25	3
1949	192 280	20	1
1950	194 860	27	2
1951	197 998	22	8
1952	200 976	51	8
Total I		216	35
1953	203 576	61	8
1954	206 081	49	5
1955	208 186	57	7
1956	211 110	54	7
1957	215 180	51	5
1958	218 285	48	4
1959	221 223	65	9
1960	223 661	45	5
1961	227 030	58	8
1962	231 330	58	9
Total II		546	67
Insgesamt		762	102

lante Probeexstirpation bei allen verdächtigen Befunden zurück zu führen ist.

Noch in den vierziger Jahren wurde in Basel die *Probeexstirpation* vorwiegend bei hospitalisierten Patientinnen durchgeführt. Die über fünf mal größeren Zahl von Brustabklärungen und Probeexstirpationen in den fünfziger Jahren wäre wegen Bettenmangel und wegen der Abneigung der Patientinnen gegen die stationäre Behandlung nicht möglich gewesen. Erst der Übergang zur ambulanten Probeexstirpation ermöglichte die lückenlose Frühdiagnose.

Nicht nur aus organisatorischen, sondern auch aus medizinischen Gründen haben wir uns für die großzügige Anwendung der ambulanten Probeexstirpation entschlossen. Unter 10 Brustgeschwülsten

sind 9 gutartig (Tab. I), so daß wir zur Einleitung der Therapie die histologische Verifikation der Diagnose als unerläßlich erachten. Bei Mammatumoren ohne Verdacht auf Malignität stellt die ambulante Probeexstirpation, d.h. die Entfernung des ganzen Tumors, gleichzeitig ein diagnostischer (histologische Untersuchung) und therapeutischer Eingriff (Entfernung in toto) dar. Besteht begründeter Verdacht auf maligne Entartung, so hospitalisieren wir die Patientin und sichern durch Schnellschnittuntersuchung die Diagnose. Dann schließen wir in derselben Narkose die radikale Ablatio mammae an. Wenn das Resultat der Schnellschnittuntersuchung zweifelhaft ausfällt, bleibt die Patientin bis zur endgültigen Klärung der Diagnose im Spital.

Die *Tumorpunktion* zur Gewebsaspiration und zur histologischen Untersuchung hat die meisten Fachleute nicht befriedigt. Allzu häufig reicht das gewonnene Material zur sicheren Histologie nicht aus oder es stammt nicht aus dem pathologisch veränderten Gewebe.

Auch die *Röntgenmammagraphie*, die wir während längerer Zeit systematisch angewendet haben, erfüllte die gestellten Anforderungen nicht. Sie hat in keinem einzigen Fall die Probeexstirpation erspart, da ihre Aussagen nicht die Sicherheit besitzen, die für eine Krebsdiagnose nötig ist. Zwar bestehen Resultate, wie sie Egan (34) bei 2522 Fällen mit einer Sicherheit von 96,7 % bei Karzinom und 91,6 % bei benignen Tumoren bekannt gibt. Auch Kratochvil (66) führt eine durchschnittliche Fehlergrenze von nur 13 % an. Gershor-Cohen (39) et al. glauben, daß die Röntgenographie Monate vor der Palpation positive Resultate liefern kann. Andererseits betonen v. Mikulicz-Radecki und Chalkaidakiz (84), daß lieber sofort eine Probeexstirpation zwecks mikroskopischer Klärung gemacht werden sollte, wobei kleine Tumoren in toto zu entfernen seien. Diese Regel wurde auch am Frauenspital Basel befolgt, was sich darin zeigt, daß 68 Krebsgeschwülste bereits vor der Ablatio durch die Biopsie total entfernt worden waren.

L. Ambulante Probeexzision oder Hospitalisation mit Schnellschnittdiagnostik?

Seit Küttner (68) im Jahre 1927 vor der Probeentnahme bei Brusttumoren wegen der theoretischen Möglichkeit einer *Krebszellaussaat* warnte, wird in vielen Kliniken die histologische Diagnose durch das

Gefrierschnittverfahren gestellt, damit bei Karzinom kurz nach der Probeexzision die Radikaloperation angeschlossen werden kann. Wenn man schon von theoretischen Erwägungen ausgeht, dann kann man zu Recht einwenden, daß bei einer hämatogenen Aussaat auch die sogleich angeschlossene Radikaloperation die mobilisierten Krebszellen nicht mehr erreicht, und daß bei einer lymphogenen Aussaat die Krebszellen selbst Tage nach der Probeexstirpation noch in den Lymphdrüsen sitzen. Selbstverständlich muß nach der histologischen Diagnose eines Karzinoms so rasch als möglich radikal behandelt werden, aber man muß dem Histologen Zeit zur völlig eindeutigen Diagnose lassen. Wenn das durch Gefrierschnittdiagnostik nicht mit Sicherheit gelingt, so darf man ohne Bedenken die Probeexstirpationswunde schließen und die Diagnose auf Grund histologischer Färbung abwarten.

Wir haben 24 Mammakarzinompatientinnen mit ambulanter Probeexstirpation und Radikaloperation nach 1-21 Tagen und ebenso viele wahllos herausgegriffene Patientinnen mit Schnellschnittdiagnostik sub operationem miteinander verglichen. Die 10-Jahres-Heilung beider Gruppen war fast gleich: Probeexstirpation 32 %, Schnellschnitt 28 %. Auch andere Autoren (74,89) haben die Heilung bei ambulanter Probeexstirpation und stationärer Schnellschnittdiagnose einander gegenüber gestellt, ohne Unterschiede zu finden. Bei Tierversuchen hat nicht das Exzidieren, Punktieren oder radikal Operieren, sondern das Kneten des Mammakarzinoms zur Metastasierung geführt (76, 81).

Ingiulla (55) hat an einem andern Organ, an der Portio vaginalis uteri, Untersuchungen über die mögliche Karzinomzellenaussaat durch Probeexzision, Curettage und Operation gemacht, wobei die chirurgischen und radiologischen Techniken exakt standardisiert waren und die Karzinomsausdehnung in den beiden Kollektiven nach Möglichkeit ähnlich verteilt war. Die Studie umfaßt 327 Patientinnen. Bei den primär radikal operierten Fällen überlebten nach 5 Jahren noch 58 %. Von den Patientinnen, die vor der histologischen Diagnose und Operation des Portiokarzinoms mit einer vollen Karzinomdosis bestrahlt wurden, lebten nach 5 Jahren noch 57 %. Patientinnen, die eine halbe Karzinom-Strahlendosis erhielten, dann probeexzidiert, curettiert und operiert wurden und anschließend die restliche Strahlendosis bekamen, zeigten eine 5-Jahresheilung von 57 %. Die primäre Probeexzision und Curettage und nach Eingang der histologischen Resultate angeschlossene Operation mit postoperativer Strahlentherapie erzielte

eine 5-Jahresheilung von 67 %. Es scheint also, daß eine sorgfältige Probeexzision und eine Operation keine entscheidende Krebszellenaussaat bedingt und keinen signifikanten Einfluß auf das Schicksal der Kranken hat.

Wenn man die vitale Bedeutung der ambulanten Probeexstirpation bei Brusttumoren gegen die unwahrscheinliche Möglichkeit einer jatrogenen Krebszellenaussaat abwägt, dann darf man mit gutem Gewissen die Probeexstirpation als schonende Entfernung des ganzen Tumors zur histologischen Diagnostik beim ambulanten Patienten befürworten. Wo die klinische Schnellschnittdiagnostik möglich ist und eindeutig ausfällt, dort allerdings wird sie in vielen Fällen die ambulante Diagnose ersetzen. Zwar gibt es mit *Sayago* und *Sirebrenik* (104) eine Reihe von Autoren, die gestützt auf ihre Resultate überzeugt sind, daß eine vorausgehende Exstirpation die Prognose verschlechtert. *Mandl* (32) machte $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Probeexstirpation in das Zentrum von Mammatumoren eine Tuschinjektion. 1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach dieser Injektion und 1 Stunde nach der Biopsie fand er Tuschpartikel in den Axillardrüsen. Analysiert man den Vorgang der Zellausschwemmung nach dem Eingriff, kommt man zu folgender Feststellung (18): Der Abstrom einzelner aus dem Zellverband abgelöster Zellen ist vor allem in einem geschlossenem Gefäßsystem möglich durch Kneten und Drücken. Sind die Lymphbahnen jedoch durch Schneiden und Operieren eröffnet und liegen die abgelösten Tumorzellen im Wundbereich zwischen Fibrin fixiert, kommt ein Weiterwandern kaum vor. Auch die bis in die Lymphwege vorgedrungenen Zellen bleiben zunächst dort liegen, wohin sie der Lymphstrom vor der Operation transportiert hat. Bis zur Wiederherstellung eines regelrechten Lymphkreislaufes vergehen mehrere Tage. Auch dann kann man annehmen, daß anfangs die Strömung noch sehr mangelhaft ist und sehr wenig fördert. Dazu kommt, daß in den ersten Tagen nach einer diagnostischen Exstirpation der Sekretionsstrom wundwärts verläuft, so daß viel eher ein Rückfluß von Tumorzellen in die Wunde als ein Weitertransport eintritt. Nicht der operative Eingriff mit Gewebeverletzungen ist als Ursache einer Karzinomstreuung anzusehen, sondern die Palpation des Tumors vor der Operation, vielleicht sogar von mehreren Untersuchern, und vor allem das unsorgfältige Operieren vor der Durchtrennung der Gefäßverbindung. Auf einen weiteren Punkt macht *Burkhardt* (18) aufmerksam: Durch die diagnostische Exstirpation besteht keine so große Gefahr der Tumorzellenabschwemmung in ferne Gebiete wie bei einer Radikaloperation.

Bei der Exstirpation bleiben verschiedene als Filter wirkende Systeme zurück, die bei der Radikaloperation entfernt werden. *Maurer* (74) erwähnt, daß auf Grund neuerer Untersuchungen die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen oder -bröckeln bei der Probeentnahme nicht besteht. Auch *Weber* (125) konnte bei 696 Karzinomen keine Verkürzung der Überlebenszeit durch die Probeexstirpation feststellen. Er wird darin von *Kaac* (58) und *Scheel* (105) unterstützt, wobei letzterer auch der Länge des Intervalls zwischen Probeexstirpation und Operation keinen großen Einfluß auf die Prognose beimißt. Interessant sind die Resultate *Webers* (125) beim Asziteskarzinom der weißen Maus. Bei 300 Mäusen ohne Probeexzision fand er eine Überlebenszeit von durchschnittlich 24,2 Tagen. Bei Mäusen mit Probeexstirpation stellte er eine Überlebenszeit von 24,3 Tagen fest. Seine klinischen Resultate entsprechen diesem Befund: von 354 Patientinnen mit Probeexstirpation blieben 55 % rezidivfrei, bei 342 Fällen ohne Probeexstirpation 43 %.

Ein zweiter Faktor, der unter Umständen für die langsamere histologische Färbetechnik und gegen die Schnellschnittmethode spricht, ist die *psychische Situation* der Patientinnen. Ein Arzt, der die gefühlsmäßigen und sozialen Aspekte nicht berücksichtigt, sondern nur das befallene Organ behandelt, erniedrigt seine Medizin von einer beruflichen Kunst zu einer technischen Qualitätsarbeit. Es geht nicht an, eine Frau vor einem so belastenden Eingriff, wie es eine Mastektomie darstellt, nicht aufs beste seelisch vorzubereiten. Unbedingt müssen ihr die Notwendigkeit und die Folgen des Eingriffes klagemacht und die Ängste für die Zukunft genommen werden. Man muß ihr vor allem Zeit lassen, sich innerlich damit abzufinden. Jede Frau wird trotz Aufklärung zutiefst betroffen sein, wenn sie nach der Operation statt der erhofften Probeexstirpation die radikale Mastektomie erkennt.

Nicht so selten werden uns psychologische Gründe veranlassen, zwischen Biopsie und Radikaloperation ein paar Tage einzuschalten, um den seelischen Schock zu vermindern. «Denn in jedem Moment der Lebensanpassung hat die Brust eine Bedeutung, die weit über ihre Funktion als milchproduzierendes Organ hinausgeht; eine Bedeutung, die ein komplexes Geschehen in kultureller, physiologischer und psychologischer Hinsicht bildet. Keine Bedrohung ihrer Integrität wird jemals leicht ertragen» (*Bard* und *Sutherland*, 3). Gerade die Möglichkeit einer Brustamputation kann das Gefühl heraufbeschwören, daß das Leben nicht länger lebenswert sei. («Ich habe keine

Angst vor der Operation, aber ich habe Angst, einen Teil meiner Selbst zu verlieren»). Patientinnen fürchten die kommende Zerstörung ihrer Figur und sehen Schwierigkeiten sozialer und gesellschaftlicher Art. In andern Fällen zeigen die Frauen angstvolle Erwartungen auf die Beziehungen zu ihrem engsten Familienkreis, Ungewißheit über ihre späteren sexuellen Beziehungen zu ihrem Ehemann. Sie fürchten sich vor dessen Reaktion, seine Weigerung, weiterhin mit einer «geschlechtslosen» Frau zusammenzuleben. Andererseits kann die Angst vor zukünftigen Sexualbeziehungen auf die Patientin selber beschränkt sein; sie fürchtet, ihr sexuelles Empfinden zu verlieren, besonders in jenen Fällen, wo die Brust in der eigenen Sexualität eine größere Rolle spielt. Eine unserer Patientinnen, die vor 18 Jahren an einem Karzinom litt und seit der Operation gesund ist, klagte uns: «Ich weiß schon, daß ich glücklich sein sollte über das Resultat der Operation, aber Verstand und Gefühl sind nicht eins und ich bin halt doch nur mehr eine halbe Frau.» Dann wies sie auf die vier Jahre nach der Operation ausgesprochene Ehescheidung hin.

M. Therapie

Die Basler Universitätsfrauenklinik achtet darauf, daß nach Eingang der histologischen Karzinomdiagnose bis zum *Therapiebeginn* keine Zeit verloren geht. Die ambulant abgeklärten Patientinnen werden sofort telephonisch aufgeboten, die bereits hospitalisierten Frauen kommen möglichst rasch zur Operation und bei den wenigen durch Schnellschnitthistologie diagnostizierten Tumoren wird sogleich die Radikaloperation angeschlossen. Dennoch verstreicht zwischen der histologischen Diagnose und der Operation nicht selten eine relativ lange Frist (Tab. XX).

Unsere Patientinnen mit Mammakarzinom stammen fast zur Hälfte aus der ambulanten Sprechstunde für *Krebsfrüherfassung*. Das hatte zwangsläufig die ambulante Tumorexstirpation zur histologischen Diagnose zur Folge, weil es sich um eine relativ große Zahl von Patientinnen mit benignen Mammatumoren handelte, bei denen eine sofortige Hospitalisation mangels Platz im Spital und sozialer Hilfe zu Hause unmöglich und meistens unnötig war. Nur bei den wenigen primär krebssverdächtigen Tumoren erfolgte die Abklärung im Spital durch Schnellschnitthistologie und sofort anschließender Operation (Tab. XXI).

Ein weiteres Charakteristikum in der Behandlung des Mammakarzinom am Basler Frauenspital ist die *Beschränkung der Radikalooperation* auf die Steinthalstadien I und II. Es wurden in den vergangenen 20 Jahren keine Mammakarzinome operiert, die bereits zu Fernmetastasierung geführt hatten. Von den 102 operierten Brustkarzinomen waren 65 auf die Brustdrüse beschränkt (Steinthal I) und 37 zeigten Axillarmetastasen (Steinthal II) (Tab. XXII).

Tabelle XX. Intervall zwischen Diagnose und Operation
(Frauenspital Basel 1943–1962).

Innert 1 Tag	5
4 Tagen	14
7 Tagen	18
2 Wochen	36
3 Wochen	4
4 Wochen	10
2 Monaten	10
3 Monaten	5
Total	102

Tabelle XXI. Art der histologischen Abklärung (Frauenspital Basel 1943–1962).

Abklärung ambulant	372	46 %
Abklärung während des Spitalaufenthaltes	433	53,5 %
Abklärung sub operationem durch Schnellschnitthistologie	4	0,5 %
Total	809	100,0 %

Tabelle XXII. Stadienverteilung der Mammakarzinome (Frauenspital Basel 1943–1962).

Stadien	Zahl	Überlebende		durchschnittliche Überlebenszeit
		Zahl	Prozent	
Steinthal I	65	39	67	3,23 Jahre
II	37	8	23	2,37 Jahre
Total	102	47	46	

Auf Grund früherer Erfahrungen wurden seit 1943 die Brustkrebs-Patientinnen der Basler Universitätsfrauenklinik nach einheitlichen *therapeutischen Richtlinien* behandelt (Tab. XXIII).

1. Frühstadien wurden radikal operiert.
2. Bei größeren Tumoren und bei Axillardrüsenbefall wurde die Radikaloperation mit der Röntgenbestrahlung kombiniert.
3. Ausgedehnte Axillardrüsenbeteiligung behandelten wir postoperativ mit einer zusätzlichen Androgenhormondosis von täglich 50 mg.
4. Patientinnen mit Fernmetastasen oder Rezidiven wurden mit Röntgenbestrahlung, Chemotherapie (Hormone, z. T. Cytostatica) und eventuell einfacher Ablatio mammae behandelt.

Die Operation bestand in der Ausräumung der infraklavikulären und axillären Lymphdrüsen und aus der Ablatio mammae mit den Mm. pectorales major und minor. Auf eine Resektion der Ln. mammarii interni wurde verzichtet, weil die geringe Verbesserung der Heilresultate in keinem Verhältnis zur subjektiven und objektiven Ausweitung des operativen Eingriffes stand. Statt dessen hat die Basler Schule in letzter Zeit angefangen, jedes Mammakarziom, auch das kleinste, post operationem zu bestrahlen (Tab. XXIII). Die Operationstechnik bei Mammakarzinom wird allen Oberärzten gelernt, denen die Qualifikation eines zukünftigen Klinikleiters und Krebstherapeuten vermittelt werden soll. Die Basler Schule ist aus vielen Gründen der Meinung, daß derjenige Arzt, der die histologische Abklärung eines Karzinoms übernimmt, nicht nur die Verantwortung der Frühdiagnostik sondern der gesamten Therapie tragen muß. Infolgedessen sind unsere gynäkologischen Krebstherapeuten nicht nur in der Technik der Mammakarzinomoperation, sondern auch in der Grundlage der Strahlentherapie und der antikarzinomatösen Hormonbehandlung geschult.

Die Röntgennachbestrahlung lassen wir heute, beim derzeitigen Stand der Röntgentechnik, jeder operierten Patientin zu Teil werden. Sie wird appliziert durch den gynäkologischen Röntgentherapeuten, eine Spezialität, die sich infolge der idealen Röntgensensibilität der gynäkologischen Karzinome in den letzten Jahrzehnten entwickelt hat. Die Bestrahlung beginnt 2 Wochen nach der Operation und dauert bei täglicher Applikation 8-10 Wochen. Die Strahlentechnik variiert je nach dem Operationsbefund. Im allgemeinen wird die Thoraxwand von 2 großen Feldern, die Axilla von einem

lateralen und je einem vordern und hinteren Feld sowie die parasternalen und die mediastinalen und schließlich die supraklavikulären Lymphbahnen von 2 weiteren Feldern her bestrahlt. Unter Umständen werden Hart- und Weichstrahltechnik miteinander kombiniert. Wir haben bei normal Operierten von der Vorbestrahlung oder von der kombinierten Vor- und Nachbestrahlung abgesehen, weil wir auf Grund statistischer Unterlagen der Auffassung sind, daß damit keine besseren Heilresultate erzielt werden. Die alleinige Röntgenbestrahlung — ohne Operation — lehnen wir beim noch nicht metastasierenden Karzinom ab, weil Spätrezidive häufiger sind. Hingegen beschränken wir uns oft bei Metastasen und Rezidiven auf die alleinige Strahlentherapie.

Tabelle XXIII. Behandlung der Brustkarzinome (Frauenspital Basel 1943–1962).

Behandlungsart (nach TNM-System)	Total	Überlebende	
		Zahl	Prozent
Operation (T)	33	17	52
Operation und Röntgen (T + TN)	54	23	42
Operation und Röntgen und Hormon (TN)	15	7	45
Total	102	47	46

Zur Routinenmäßigen prophylaktischen *Kastration* konnten wir uns nicht entschließen. Die subjektive und objektive Belastung der Patientin steht in keinem Verhältnis zur Verbesserung der Prognose (Tab. XXIV). Hingegen anerkennen wir, daß bei Metastasen und Rezidiven die Kastration, wenn möglich die operative, notwendig ist (Tab. XXV). Die operative Kastration wurde 1896 durch *Beatson* (6) zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms eingeführt. Es sollen damit die wachstumsstimulierenden Östrogene reduziert werden. Dieser Eingriff ist bei der menstruierenden Frau oder kurz nach Beginn der Menopause indiziert. Dauert die Menopause bereits 5 Jahre, dann ist die Operation meist wirkungslos, da die operativ auszuschaltende Östrogenquelle bereits inaktiv ist. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 1–6 Wochen. *Treves* und *Finkbeiner* (117) fanden in 37 % ihrer 191 Patientinnen eine objektive Remission, *Hall* (44) nur

in 24,5 %. Die Kastration bewirkt eine verminderte Östrogenausscheidung im Urin. Das restliche Östrogen stammt aus der Nebennierenrinde, die durch den Ausfall der Ovarien über hypophysäre Steuerungen in ihrer Tätigkeit angeregt wird. Wenn die adrenocortical Östrogenproduktion wieder zunimmt, kann eine erneute Progression ausgelöst werden. Die Erfahrung lehrt denn auch, daß Frauen mit guter Reaktion auf die Ovariectomie meistens auch auf weitere

Tabelle XXIV. Prophylaktische Röntgenkastration bei 1200 operierten und nachbestrahlten Patientinnen mit Mammakarzinom (Stad. I und II) (24).

	röntgen kastriert	nicht röntgen kastriert
5-Jahresheilung	58,3 %	52,6 %
7-Jahresheilung	49,6 %	44,6 %

Tabelle XXV. Therapeutische operative Kastration bei 306 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom (Sammelstatistik).

	Das Mammakarzinom-Rezidiv hat günstig reagiert	nicht reagiert
auf chirurgische Kastration	24 %	76 %
	Weitere Remissionen wurden erzielt bei günstiger Kastrationsreaktion	bei fehlender Kastrationsreaktion
mit Androgenhormonen	25 %	7 %
mit Adrenalektomie	35–70 %	0 %

endokrin-operative Behandlungen gut reagieren (Adrenalektomie, Hypophysektomie) und umgekehrt (Tab. XXV). Die Röntgenkastration, 1909 erstmals von *De Courmelles* (30) angewandt, ist bei schlechtem Allgemeinzustand indiziert. Die Erfolge entsprechen der operativen Ovariectomie (20–50 %), jedoch tritt die Wirkung erst nach 3–4 Monaten ein. Ovarialkarzinome sowie Metastasen in den Ovarien werden bei den angewandten Strahlendosen von 500–600 r pro Ovar nicht vernichtet.

Leider ist die durch Kastration erzielte Remission nur kurz-dauernd, weil die Nebenniere vikarierend die Östrogenproduktion übernimmt. Falls die Ovariectomie eine deutliche Besserung gezeigt hat, stellt bei erneuter Progression die *Adrenalektomie* die Therapie der Wahl dar. Die besten Remissionen werden bei viszeralen Metastasen beobachtet. Wenn die Ovariectomie keinen Erfolg zeigte, ist auch die Adrenalektomie zwecklos. Die pharmakologische Adrenalektomie durch Cortisonderivate zeigt gegenüber dem operativen Vorgehen verschiedene Vorteile. Sie soll daher nicht nur bei schlechtem Allgemeinzustand angewendet werden. Corticosteroide vermindern durch die Nebennierenrindenhemmung die Östrogenproduktion, lassen aber die Aldosteronproduktion unverändert. Komplikationen und Nebenerscheinungen sind im Vergleich zur Operation geringer und die Therapie kann besser dosiert und gesteuert werden.

Auch der Effekt der Adrenalektomie ist vorübergehend. Eine weitere Ausschaltung wachstumsfördernder Hormone mit endokrin-vegetativer Umstimmung ist durch die *Hypophysektomie* möglich. Sie erfolgt operativ oder mit Hilfe von Isotopen. Zwar ist der operative Eingriff mit einer relativ hohen Mortalität verbunden. Wird er aber bei gutem Allgemeinzustand durchgeführt, so erhält man bessere Resultate als durch Isotopen. Das Ziel des Eingriffes besteht in der Ausschaltung des luteomammotropen Hormons, dessen Existenz durch die klinischen Erfolge der Hypophysektomie wahrscheinlich gemacht wird. Die Bedeutung dieser Therapie liegt darin, daß sie sowohl vor wie auch in der Menopause angewandt werden kann. Vor der Menopause wird als erster Eingriff die Kastration durchgeführt. Ist diese von einer Remission gefolgt, dann kann von einer Hypophysektomie in 80–90 % eine weitere Remission erhofft werden (24). Spricht nach Beginn der Menopause das Tumorstadium auf Östrogen-therapie an, so kann von der Hypophysektomie eine gleiche Remission erwartet werden (Tab. XXVI).

N. Rezidivbehandlung

Auf Grund von Beobachtungen, die am Basler Frauenspital mit der *Hormontherapie* bei Rezidivmetastasen gemacht und publiziert wurden (131), kamen bisher zur Hormonprophylaxe nach Operationen nur Androgene zur Anwendung. Weder bei der prophylaktischen Verabreichung noch bei der therapeutischen Behandlung

von Rezidiven mit täglich 50 mg Perandren während vielen Wochen haben wir je einen ungünstigen Einfluß auf das Tumorstadium gesehen. Unsere kleinen Zahlen deuten zwar nicht auf eine entscheidende Verbesserung der Prognose durch eine postoperative Androgenprophylaxe hin (Tab. XXIII). Trotzdem haben wir in zunehmendem Maße davon Gebrauch gemacht, weil unsere therapeutischen Erfahrungen bei Metastasen und Rezidiven mit Androgenhormon in allen Fällen von Mammakarzinom gut waren (131). Die Androgenapplikation bezweckt durch Hemmung der Hypophysenfunktion die Blockierung der Östrogen- und LMTH-Sekretion im Organismus, d.h. derjenigen Hormone, die häufig einen intensiven Wachstumsimpuls auf die Karzinomzellen der Brustdrüse ausüben. Es kommen daher mit Vorteil Androgenderivate zur Anwendung, die nicht in Östrogene metabolisiert werden und deren virilisierende Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert sind.

Mehrere Autoren haben beobachtet, daß Androgene das Wachstum des Mammakarzinoms fördern und Östrogene hemmen. Welches

Tabelle XXVI. Therapieplan beim metastasierenden Mammakarzinom.

Vor der Menopause bis 5 Jahre nachher	Ab 5 Jahre nach der Menopause
Herdbestrahlung und Kastration (Op. ev. Rö.) <i>gute Remission</i> eventuell Adrenalektomie oder Hypophysektomie oder Cortison-Therapie ↓ Androgene ↓ Zytostatica <i>keine Remission</i> Androgene ↓ Zytostatica	Herdbestrahlung Östrogene ↓ eventuell Adrenalektomie oder Hypophysektomie oder Cortison-Therapie ↓ Androgene ↓ Zytostatica

Androgene können auch vor der operativen Therapie (Hypophysektomie, Adrenalektomie, Ovariectomie) in den Therapieplan eingebaut werden.

Hormon in Einzelfällen optimal wirkt, ist nicht geklärt. Es wurden weder Zusammenhänge mit der Gonadotropin-Konzentration im Urin noch mit der Östrogenwirkung in den Scheidenepithelien noch mit dem Kernmorphologischen Geschlecht der Mammakarzinom-Zellen sichergestellt. Trotzdem hat die Klinik diese Beobachtung in die Therapieplanung einbezogen. Häufig werden beim Mammakarzinom vor der Menopause Androgene z.B. Testosteronpropionat 300 mg/Woche während mindestens 3 Monaten (90) verordnet. Östrogene sind bei älteren Frauen angezeigt, wenn die Menopause schon seit mindestens 5 Jahren besteht (30 mg Östrodial/Woche). Wird noch Östrogen im Körper produziert und ausgeschieden oder hat eine vorangegangene Kastration bereits eine Remission gezeigt, dann sind Östrogene kontraindiziert. Während die Hormonapplikation zur postoperativen Rezidivprophylaxe nicht allgemein anerkannt ist, so besteht doch Einigkeit, daß sie unerlässlich zu der Behandlung von Metastasen und Rezidiven ist (Tab. XXVI).

O. Prognose

Neben den Problemen der Ätiologie, Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms steht für jeden Arzt auch die Frage der Prognose im Zentrum des Interesses (Tab. X und XI).

1. *Alter und Überlebensdauer.* Nach Berg (7) und vielen andern wird die Prognose mit zunehmendem Alter besser.

2. *Länge der Anamnese und Wachstumsgeschwindigkeit.* Je langsamer das Wachstum, desto gutartiger das Karzinom (69). Daher gilt nach Bauer (5) «die scheinbar paradoxe Feststellung, daß eine lange Anamnese meist eine relative Gutartigkeit und damit ceteris paribus eine bessere Prognose» für das Mammakarzinom ergibt.

3. *Größe des Primärtumors.* Je größer der Primärtumor, desto schlechter die Prognose (98).

4. *Lymphdrüsenbefall.* Daß ein Mammakarzinom mit einem Lymphdrüsenbefall eine schlechtere Prognose hat, ist heute sichergestellt (Tab. XVII). Robbins (99) beurteilt die Prognose weiterhin nach der Distanz der befallenen Lymphdrüsen vom Primärherd: je weiter weg die axillären Lymphdrüsen sind, umso schlechter ist die Prognose. Er stützt sich bei seinen Untersuchungen auf die erstaun-

lich große Zahl von 1465 Mammakarzinomen. Weitere Untersucher haben die Prognose mit dem Befall der verschiedenen Lymphdrüsengruppen verglichen. Je intensiver der Befall und je mammaferner die Metastasierung, desto schlechter die Prognose. Lymphdrüsenmetastasen sowohl in der Axilla als auch entlang der *Mammaria interna* erniedrigen die Überlebensaussichten besonders stark (45).

5. *Das maligne Ödem.* Picard (93) schreibt dem malignen Ödem die gleiche prognostische Aussagekraft zu wie der Wachstumsgeschwindigkeit. Unter malignem Ödem versteht er die Verdickung der Haut, das Ödem der Subcutis sowie das perifokale Ödem der Milchdrüse. Es läßt sich besonders leicht mit der Mammagraphie darstellen. Fehlt es beim Brustkrebs, so ist die Prognose besser, ist es jedoch ausgeprägt vorhanden, so sind die Aussichten schlecht.

6. *Hauttemperatur.* Eine eigenartige Parallelität stellte Handley (45) zwischen der Malignität des Brustkarzinoms und der Temperatur der darüberliegenden Haut fest: Je höher die Hauttemperatur, umso schlechter die Prognose. Je größer das Karzinom, umso ausgeprägter die Temperaturerhöhung. Erfolgreiche Hormonbehandlung soll die Temperatur der Brusthaut wieder senken. Noch fehlen genauere Untersuchungen über die Beziehungen der Hauttemperatur zum Stoffwechsel des Tumors, zum Zyklus und zum Alter der Patientin. Der Einfluß eines Kollateralkreislaufes wird von Handley (45) abgelehnt.

7. *Die Aussagekraft der Histologie* des Karzinoms ist nicht unbestritten. Zwar findet Vogt-Hörner (121) bei 372 Karzinomen eine schlechtere Prognose, wenn der Tumor in die Lymphbahnen eingewachsen ist, im Gegensatz zum Einwachsen in Milchkanäle. Berg (7) lehnt eine Beurteilung der Prognose auf Grund histologischer Kriterien ab außer in Fällen mit deutlicher plasmazellulärer Infiltration um den Krebs herum. Er fand eine doppelt so hohe 20-Jahres-Heilung in diesen Fällen wie beim Fehlen von Plasmazellen. Umgekehrt findet Bloom (12) eine sehr schlechte Prognose beim Carcinoma scirrhosum, eine nur anfangs bessere und später auch schlechte Prognose beim Carcinoma simplex und eine relativ gute Prognose beim Carcinoma adenomatousum und gelatinosum. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist die Prognose schlechter, je entdifferenzierter das Karzinom wächst (121) (Tab. XXVII).

8. *Zahllose Studien* erschienen zum Problem der endokrinologischen Prognose. Hayward und Bulbrook (48) fanden bei erhöhter Ausscheidung von Ätiocholanolon und 17-Hydroxycorticosteroiden eine schlechte Prognose. Die Mastektomie veränderte die

Tabelle XXVII. Überlebensrate und histologischer Karzinomtyp (121).

Histologie	Zahl	5-Jahresheilung	
		Zahl	Prozent
Ausdifferenzierte Karzinome	25	20	80
Wenig differenzierte Karzinome	112	79	71
Undifferenzierte Karzinome	51	32	63

Ausscheidung nicht. Tumoren mit gestörtem Endokrinium weisen nach diesen Autoren ein rascheres Wachstum und eine ungünstige Reaktion auf Adrenalektomie und Hypophysektomie auf. *Dargent* (28) fand bei 45 rasch wachsenden Karzinomen einen erhöhten Radiojodtest sowie erhöhtes proteingebundenes Jod. Beide Werte normalisierten sich nach erfolgreicher Operation, verschlechterten sich wieder bei Rezidiven und Metastasen. 28 langsam wachsende Karzinome sowie 158 Kontrollpersonen zeigten normale Resultate. Ob der erhöhte Thyroxinverbrauch durch rasches Wachstum des Tumors oder durch ein verändertes jodbindendes Protein im Serum verursacht ist, kann momentan noch nicht gesagt werden. Die Hyperaktivität war unabhängig vom Alter. Der Eintritt der Menopause verändert die Prognose ebenfalls. So fanden *Smithers* und *Payne* (110) bei 84 Patientinnen vor der Menopause in 32 % Lebermetastasen, bei 224 Patientinnen in der Menopause nur in 5 %. Die Menopause verlangsamt das Wachstum, verzögert den Lymphdrüsenbefall und hält Rezidive auf. Es handelt sich offenbar um denselben Effekt, der durch Kastration oder Androgentherapie erreicht wird.

9. *Mammakarzinom und Schwangerschaft oder Laktation.* *Bloom* (12) sammelte in England 205 Fälle von Mammakarzinom, die in der Reproduktionsphase während der Schwangerschaft oder innerhalb eines Jahres nach der Geburt auftraten. Das Schicksal von 156 Patientinnen wurde mit 1409 gleichaltrigen Brustkrebspatientinnen ohne nachfolgende Schwangerschaft verglichen. Die außerordentlich schlechte Prognose des Mammakarzinoms bei Gravidität konnten auch *Clören* und *Mall* bestätigen (23). Von 10 Patientinnen überlebten nur 3 mehr als 5 Jahre. Sie befürworteten in jedem Fall die *Interruptio graviditatis* (Tab. XXVIII).

10. *Schwangerschaft nach behandeltem Mammakarzinom.* Auch viele Jahre nach der Behandlung eines Mammakarzinoms führt die

Tabelle XXVIII. Mammakarzinom und Schwangerschaft (12).

	Zahl	5-Jahresheilung Zahl	Prozent
Kontrollgruppe	1409	700	50
Alter unter 40 Jahre	175	70	40
Schwangerschaft oder Laktation	156	42	27

Schwangerschaft zu vermehrten Rezidiven. Mehrere Autoren (12, 13, 23) befürworten daher die Kastration nach der Karzinombehandlung im Generationsalter nicht nur aus endokrinen Erwägungen, sondern auch zur Verhütung weiterer Schwangerschaften.

VI. Sarkom

Unter 809 ambulanten Exstirpationen fanden wir 1 Sarkom (0,1 %, vgl. Tab. I). Es handelt sich dabei um eine Metastase in der Mamma.

Fall 1588/47. Bei der 42-jährigen Patientin war 1945 wegen eines Myoms die supravaginale Uterusamputation mit Salpingophorektomie rechts durchgeführt worden. Die Histologie ergab: Fibroleiomyom, an einer Stelle Verdacht auf sarkomatöse Entartung. Am 1. 10. 1947 Exstirpation eines Brusttumors: polymorphzelliges myoblastisches Sarkom. Am 28. 10. 1947 Entfernung der ganzen Brust, es fand sich darin ein zweites Knötchen mit der gleichen Histologie. Am 17. 12. 1947 starb die Patientin an einer Lungensarkomatose mit multiplen Metastasen.

Metastasen aus entfernten Organen wurden in der Brust außerordentlich selten gefunden. *Lubarsch* (108) fand unter 2735 Mammakarzinomen nur 3 mal eine Metastase eines anderswo gelegenen Karzinoms in der Brust. Dieses seltene Vorkommen von Metastasen in der Brust wird nach dem *Virschowschen* Gesetz erklärt: Organe mit häufiger Bildung eines Primärtumors erkranken nur selten metastatisch (108).

Das Sarkom als Primärtumor kommt nach *Schultz-Braun* (108) in der Mamma in 0,5–6 % vor. Die großen Schwankungen der Häufigkeit in der Literatur sind durch das vielfach zu kleine Beobach-

tungsmaterial zu erklären. Das Sarkom ist in der Mamma seltener anzutreffen als dem Körperdurchschnitt entspricht (9 % der malignen Tumoren). Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Mamma-sarkom soll niedriger sein als beim Karzinom. Es kommt vor dem 20. Lebensjahr häufiger vor als das Karzinom, ebenso häufiger bei unverheirateten Patientinnen, als dem Auftreten des Sarkoms überhaupt entspricht. Wenig ausdifferenzierte Formen sind häufiger als die höherdifferenzierten. Als häufigste Form ist das Spindelzellensarkom anzutreffen, welches nach *v. Albertini* (1) vorwiegend aus dem Fibroadenom hervorgeht, dessen Stromaanteil zum Sarkom geworden ist.

VII. Nachsorge

Jeder pflichtbewußte Arzt wird sich bemühen, seine Karzinompatienten nicht aus dem Auge zu verlieren. Jeder Arzt, der die Operation eines Mammakarzinoms durchführt, hat alles Interesse, die Nachsorge seiner Patientinnen zu überwachen. Dies natürlich zum Wohle der operierten Patientinnen selbst, dann aber auch zur strengen Selbstkritik (vgl. *Billroth* [9], Seite 1), und als Grundlage zur heute unerläßlichen statistischen Auswertung! So führt das Frauenspital Basel eine Nachsorgesprechstunde für seine Geschwulstpatientinnen, die regelmäßig die Aufforderung zur Nachkontrolle durch Vermittlung ihres Hausarztes erhalten. Nicht nur die eigenen, sondern auch die hausärztlichen Kontrollbefunde werden registriert, so daß es gelingt, die Patientinnen über Jahre hinaus zu betreuen und zu kontrollieren. Gerade beim noch nicht gelösten Problem der Mastopathie als Präkanzerose ist diese Überwachung von größter Bedeutung. Dies wissen und schätzen auch die meisten Patientinnen, die erstaunlich bereitwillig und genau auf unsere Nachfragebogen antworten und die verlangten Kontrollen in größter Zahl benützten.

Von 809 Brusttumoren wurden 653 nachkontrolliert (81 %) (Tab. XXIV). 160 dieser Brusttumoren (24,4 %) rezidierten (Tab. XXIV). Dabei verstehen wir unter Rezidiv das erneute Auftreten eines Brusttumores, gleichzeitig oder gegenseitig, gleiche Histologie oder andere. Die 160 Rezidiveingriffe betrafen in 113 Fällen (70,4 %) die gleiche Seite, in 47 Fällen (29,6 %) die gegenüberliegende. Wir fanden 9 mal (5,6 %) ein malignes Rezidiv, ebenfalls 9 mal (5,6 %) ein atypisches Rezidiv und 140 mal (88,8 %) ein gutartiges Rezidiv. 2 mal (1,2 %) wurde eine kosmetisch ausgleichende Ablatio durchgeführt.

Tabelle XXIX. Rezidivhäufigkeit nach 809 operativ behandelten Bustumoren (Frauenspital Basel 1943-1962).

Histologie	Nachkontrollen	Zahl der Rezidive	Rezidive in Prozent	Gleichseitige Rezidive	Gegenseitige Nachkontrollen Rezidive
Karzinom	102	9	8,8		9: gutartig 8 maligne 1 (= 1%)
Mastopathia cystica mit Epithelatyphen oder abnormer Tendenz zum Wuchern	30	11	36,6	8: gutartig 5 atypisch 1 maligne 2 (= 6,4%)	3: gutartig 3
Mastopathia cystica aut fibrosa	296	106	35,4	76: gutartig 69 atypisch 3 maligne 4 (= 1,3%)	30: gutartig 23 atypisch 5 maligne 2 (= 0,7%)
Fibroadenom	151	21	13,9	17: gutartig 17	4: gutartig 4
Sklerosis, Fibrosis	37	3	8,1	3: gutartig 3	
Involution (= 6) Lipom (= 22)	28	4	14,3	4: gutartig 4	
Chron. absz. Mastitis	6	6	100,0	5: gutartig 5	1: gutartig 1
Andere	3	0			
Total der Nachkontrollierten	653				
Total der Rezidive		160	24,4		
Davon gleichseitige Rezidive				113 (70,4%)	
gutartig				103 (64,1%)	
atypisch				4 (2,5%)	
maligne				6 (3,8%)	
Davon gegenseitige Rezidive					47 (29,6%)

Tab. XXIX gibt Auskunft über die Verteilung auf die einzelnen histologischen Gruppen. Die größte Rezidivhäufigkeit unter allen Brusttumoren fand sich erwartungsgemäß mit 35,4 % bei der Mastopathia cystica aut fibrosa und mit 36,6 % bei den Mastopathieformen, welche mit Epithelotypen verbunden waren. Diese Gruppe zeigte auch die häufigste Zahl von malignen Rezidiven, nämlich 6,4 % und bestätigt unsere Überzeugung, daß sie als Präkanzerose aufgefaßt werden muß. Die Gruppe der Fibroadenome dagegen, welche in 13,9 % rezidierten, zeigten nur gutartige Rezidive. (Tab. XXIX). 23 Patientinnen mußten sich 2 Rezidiveingriffen unterziehen, 9 Geschwülste rezidierten 3 mal, 3 Fälle 4 mal und 1 Fall sogar 6 mal (2 mal gleichseitig, 4 mal gegenseitig), bis auf Wunsch der Patientin beidseits die einfache Ablatio durchgeführt wurde.

VIII. Zusammenfassung

In den Jahren 1943–1962 wurden an der Universitätsfrauenklinik Basel 762 Patientinnen mit *Brusttumoren* einer Exstirpation des Tumors oder einer radikalen Mastektomie unterzogen. Die 809 Eingriffe wurden vorwiegend ambulant als Exstirpation des ganzen Tumors durchgeführt, da wir diese Operation nicht nur als diagnostisches Hilfsmittel, sondern auch als therapeutische Maßnahme betrachten. Nur bei Tumoren mit großem Verdacht auf ein Karzinom verzichteten wir auf die sonst immer ambulant durchgeführte Exstirpation und behandeln die Patientin hospitalisiert mit Schnellschnittdiagnostik und sofort angeschlossener Radikaloperation.

In 47,6 % fanden wir eine Mastopathia fibrose cystica, in 4,5 % davon mit abnormer Wucherungstendenz oder mit Epithelotypen. Das Fibroadenom trat in 23,0 % auf. Die Fibrosing adenosis diagnostizierten wir in 3,1 %. Die Bedeutung dieser histologischen Form liegt darin, daß eine Diagnose während der Operation auf Grund eines Schnellgefrierschnittes in vielen Fällen nicht möglich ist. Nur die sorgfältige Paraffineinbettung gestattet, diese völlig benigne Form sicher von den Karzinomen zu trennen. 41 mal fanden wir eine «pathologische Sekretion», die in 63,5 % auf eine Mastopathie, in 14,5 % auf ein Papillom und nur in 9,8 % auf ein Karzinom hinvies.

Mit vielen Autoren sind wir, gestützt auf unsere Resultate, der Ansicht, nicht die einfache Mastopathie müsse als *Präkanzerose* be-

trachtet werden, sondern nur die Mastopathie mit Epithelproliferationen, Atypien und intrakanalikulären wuchernden Papillomen. Die einfache Mastopathia fibrosa cystica zeigte nur in 2 %, die Mastopathie mit Atypien in 6,4 % maligne Rezidive.

Unter 809 Brusttumoren waren 102 *Mammakarzinome*. Die Morbidität an Mammakarzinom haben wir auf 3 % geschätzt. Die Letalität betrug nach 5 Jahren 39,4 %, nach 10 Jahren 42,3 %. Die Mortalität beträgt 0,3–0,4 %. Bei drei Patientinnen traten in beiden Brüsten Mammakarzinome auf. Wir sind der Überzeugung, daß es sich jedesmal um einen metastatischen Prozeß handelte. 8 Patientinnen litten vor oder nach der Diagnose eines Mammakarzinoms an weiteren Karzinomen in andern Organen. Dies scheint auf eine gewisse Karzinomdisposition hinzuweisen. Die axillären Lymphdrüsen waren in 28,5 % befallen. 71,5 % der Karzinome kamen im Stadium I nach Steintal zur Behandlung.

Zur weiteren Überwachung der operierten Patientinnen, zur kritischen Selbstkontrolle und als Grundlage für die Statistik wird an der Universitätsfrauenklinik Basel eine Sprechstunde für *Karzinomnachsorge* geführt. Von unsern 762 Patientinnen wurden 614 (81 %) nachkontrolliert. 13,4 % mußten sich wegen eines Rezidivs nochmals einer Brustoperation unterziehen, in 70,4 % auf der gleichen Seite. Wir fanden in 5,6 % ein malignes, in 5,6 % ein atypisches Rezidiv, in 88,8 % ein gutartiges Rezidiv. Die Gruppe der Mastopathie mit Epithelatypien zeigte die meisten malignen Rezidive. Das bestätigt unsere Überzeugung, daß diese histologische Form als Präkanzerose aufgefaßt werden muß.

IX. Literatur

1. v. *Albertini, H.*: Histologische Geschwulstdiagnostik, p.253 (Georg Thieme, Stuttgart 1955).
2. *American Cancer Society* 1949: Zusammengestellt aus *Pack, G.T.* and *Ariel, I.M.*: Trietment of cancer and allied diseases. Volume I c (Harper and Row, New York 1963).
3. *Bard, M.* and *Sutherland, A.M.*: Psychological impact of cancer and its treatment. Iv. Adaptation to radical mastectomy. *Cancer* (Philad. 8: 656 (1955).
4. *Bartelheimer, H.* und *Maurer, H.J.*: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten (Georg Thieme, Stuttgart 1952).
5. *Bauer, K.H.*: Das Krebsproblem, 2. Aufl. (Springer, Berlin/Göttingen 1963).
6. *Beatson, G.T.*: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. *Cancer* (Philad.) 2: 204 (1896).
7. *Berg, J.W.*: Active host resistance to breast cancer. In: *Denoix, P.* and *Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast. (S.Karger, Basel/New York 1963).
8. *Berkson, J.*: Prognosis of malignant tumours of the breast. A review of recent experience of the Mayo clinic. In: *Denoix, P.* and *Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast. (S.Karger, Basel/New York 1963).
9. *Billroth, Th.*: zitiert in *Meier, U.M.*: Die in den Jahren 1898–1920 an der kantonalen Krankenanstalt in Aarau beobachteten Fälle von Brustkrebs. *Bruns' Beitr. klin. Chir.* 140: 632 (1927).
10. *Billroth, Th.*: zitiert in *Konjetzny, G.E.*: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs (F.Enke Stuttgart 1954).
11. *Bloodgood, J.*: *Amer. J. Cancer* 22: 842 (1934).
12. *Bloom, H.J.G.*: The role of histological grading in the study of breast cancer. In: *Denoix, P.* and *Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
13. *Bloom, H.J.G.*: and *Richardson, W.W.*: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Brit. J. Cancer* 11: 359 (1957).
14. *Bringeler* and *Dontenwill*: *Med. Klin.* 39: 1589 (1954).
15. *Brissaud, E.*: Anatomie pathologique de la maladie kystique des mamelles. *Arch. Physiol.* 3: 98 (1883).
16. *Brodie, B.C.*: Lectures illustratif of various subjects in pathology and surgery (Longmans, Green & Co., Inc., London 1846).
17. *Bucalosi, P.* and *Veronesi, U.*: Researches on the etiological factor in human breast cancer. *Acta un. int. Cancr.* (Louvain), 15: 1056, (1959).
18. *Burkhardt, G.*: Die Bedeutung der diagnostischen Exstirpation für das Mammacarcinom. *Zbl. Chir.* 84: 2081 (1959).
19. *Burkhardt, M.*: Die gutartigen Erkrankungen der Mamma der chirurgischen Klinik Zürich in den Jahren 1935–1955. *Oncologia* (Basel) 11: 42 (1962).
20. *Campbell, O.J.*: Bleeding Nipple. *Surgery* 19: 40 (1946).
21. *Cecconi, F.*: Sulla adenosi sclerosante della mamella. *Arch. ital. Chir.* 83: 501 (1958).

22. *Cianbellotti, E.*: Localisations of cancer of the breast on the right and on the left side. *Cancro* 14: 375 (1961).
23. *Cloeren, S.* und *Mall-Haefeli, M.*: Beitrag zur Prognose der Patientinnen mit malignen Tumoren und Schwangerschaft, insbesondere im Hinblick auf die Indikation zur legalen Schwangerschaftsunterbrechung. *Gynaecol.* 159: 3 (1965).
24. *Cole, M.P.*: The value of ovarian irradiation in the management of breast cancer. In: *Denoix, P.* and *Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/ New York 1963).
25. *Colles, A.*: A treatise on surgical anatomy (Gilbert and Hodges, Dublin 1811).
26. *Cooper, A.P.*: The anatomy and diseases of the breast: to which are added his various surgical papers (Lea and Blanchard, Philadelphia 1845).
27. *Cunningham, K.* and *Wyse, E.H.*: Hormonal mastopathy. A clinical study and outline of treatment. *Med. J. Aust.* 46: 711 (1959).
28. *Dargent, M.*; *Berger, M.* et *Labneche, B.*: La fonction thyroïdienne chez les malades atteintes de cancer du sein. In: *Denoix, P.* and *Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/ New York 1963).
29. *Davis, H.H.*; *Simons, M.* and *Davis, J.B.*: Cystic disease and carcinoma of the breast. *Bull. Soc. int. Chir.* 19: 506 (1960).
30. *De Courmelles*: La radiothérapie indirecte ou dirigée par les correlations organiques. *Arch. Elect. méd.* 32: 264 (1927).
31. *Degrell, I.* und *Kadas, J.*: Die Beziehungen der Mastopathia cystica zum Brustdrüsenkarzinom. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 100: 398 (1960).
32. *Demmner, F.*: Zur Differentialdiagnose des Mammakarzinoms ohne Probeexzision. *Wien. med. Wschr.* 103: 840 (1953).
33. *Donelly, B.A.*: Nipple Discharge, its clinical and pathological significance. *Ann. Surg.* 131: 345 (1950).
34. *Egan, R.L.*: *J. amer. med. Ass.* 182: 839 (1962).
35. *Ehlers, P.N.*: Diagnose und Prognose des Mammakarzinoms. *Zbl. Gynäk.* 84: 1991 (1962).
36. *Ehlers, P.N.* und *Hienz, H.A.*: Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflussbarkeit des Mammakarzinoms. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* 288: 485 (1958).
37. *Gaeltgens, G.*: Die blutende Mamma. Das Symptom und seine Bewertung. *Zbl. Gynäk.* 77: 1719 (1955).
38. *Galen, C.*: Opera omnia, editionem curavit Carolus Gottlob Kühn, Lipsiä, Cnobloch, Vol. 11 (1821).
39. *Gershor-Cohen, J.*; *Berger, S.M.*; *Ingleby, H.* and *Morre, L.D.*: Röntgenographie and surgical findings in early breast cancer. *Einstein med. Cent.* 7: 50 (1959).
40. *Goldberg, J.D.*; *Levin, M.L.* and *Gerhardt, P.R.*: The probability of developing cancer. *J. nat. Cancer Inst.* 17: 155 (1956).
41. *Goodall, A.L.*: The history of fibroadenosis of the breast. *Bull. Hist. Med.* 25: 226 (1951).
42. *Grünsberger, V.*: Hormonal bedingte Störung der Brustdrüse. *Wien. med. Wschr.* 110: 47 (1960).

43. *Haagensen, C.D.*: Carcinoma of the breast, 3rd edition (American cancer society, Inc. 1958).
44. *Hall, Th.C.; Dederick, M.M.; Nevinny, H.B. and Muench, H.*: Prognostic value of response of patients with breast cancer to therapeutic castration. *Cancer Chemother. Rep.* 31: 47 (1963).
45. *Handley, R.S.*: The temperature of breast tumours as a possible guide to Prognosis, In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
46. *Handley, R.S.*: Prognosis in relation to invasion of the internal mammary lymph nodes by breast carcinoma. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
47. *Harrington, S.W.*: Results of surgical treatment of unilateral carcinoma of breast in women. *J. amer. med. Ass.* 148: 1007 (1952).
48. *Hayward, J.L. and Bulbrook, R.D.*: The relation between steroid hormone excretion and survival after mastectomy. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
49. *Hinchey, P.R.*: Nipple discharge. A clinicopathologic study. *Amer. Surg. (USA)* 113: 341 (1941).
50. *Hodge, J.; Surver, and Apinte, G.G.*: The relation ship of fibrocystic disease to carcinoma of the breast. A study based on 876 cases. *Arch. Surg.* 79: 670 (1959).
51. *Holleb, A.I. and Farrow, J.H.*: The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg. Gynec. Obstet.* 115: 65 (1962).
52. *Hollsy, K.*: Traumatic injury and malignant tumours of the breast. *Magy. Onkol.* 6: 19 (1962).
53. *Hubbard, T.B.*: Nonsimultaneous bilateral carcinoma of the breast. *Surgery* 34: 706 (1953).
54. *Hunter, J.*: Lectures on the principles of surgery, In: The works of John Hunter, Vol. K (Longmans, Green & Co., Inc., London 1835).
55. *Jackson, D.; Todd, D.A. and Gerusch, P.L.*: Study of breast secretion for intramammary pathologic change and of silent papilloma. *J. int. Coll. Surg.* 15: 552 (1951).
56. *Jessiman, A.G. and Morre, F.D.*: Carcinoma of the breast (Little, Brown and Co., Boston 1956).
57. *Iklé, F.A. und Jenny, J.*: Cytodiagnostik der Brustdrüse (Hoffmann-La Roche & Co., Basel 1963).
58. *Kaac, S.*: The risk involved by biopsie in breast cancer. *Acta radiol. (Stockh.)* 37: 469 (1952).
59. *Kellner, B. und Gati, E.*: Brustdrüsenveränderungen in jungem Alter. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 101: 76 (1960).
60. *Kholdine, S.A.*: Rôle des facteurs isolés et de leur combinaison dans le pronostic du cancer du sein. In: *Denoix, R. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
61. *Kilgore, A.R.*: Can injury cause breast cancer. *Amer. Surg. (Baltimore)* 20: 1015 (1954).

62. König, F.: Mastitis chronica cystica. Zbl. Chir. 20: 49 (1893).
63. Koller, Th.: Die Früherfassung des Karzinoms. Schweiz. med. Wschr. 86: 449 (1956).
64. Konjetzny, G.E.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs (F.Enke, Stuttgart 1954).
65. Kopany: Verh. dtsh. path. Ges. (1939).
66. Kratochvil, K.: Zur Röntgendiagnostik der Mamma. Ärztl. Forsch. 14: 543 (1960).
67. Kratochvil, K.: Die pathologische Sekretion der Mamma, ein Beitrag zur Frühdiagnose des Mammakarzinoms. Zbl. Chir. 86: 1815 (1961).
68. Küttner: Zbl. Chir. 54: 471 (1927).
69. Lalanne, C.M.: Taux d'accroissement et pronostic des tumeurs malignes du sein. In: Denoix, P. and Rouquette, C.: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/New York 1963).
70. Leis, H.P.: Bilateral mastectomy for carcinoma of the breast. J. int. Coll. surg. 31: 329 (1959).
71. Lewison, E.F.: The psychologic aspects of breast cancer. GP (Kansas) 13: 99 (1956).
72. Lewison, E.F.: The relationship between breast cancer and benign breast disease. Amer. Surg. 25: 571 (1959).
73. Lewison, E.F. and Lyons, J.G.: Relationship between benign breast disease and cancer. Arch. Surg. 66: 94 (1953).
74. Lookhart, Th.E.: Surg. 26: 577 (1949).
75. Macklin, M.Th.: Schweiz. Z. allg. Path. 18: 463 (1955).
76. Marsh, M.C.: J. Cancer Res. 11: 101 (1927).
77. Martelli, A.: L'interpretazione patogenetica del carattere cistico nella fibroadenosis della mammella muliebre. Omnia med. (Pisa) 33: 1 (1955).
78. Martz, G.: Der heutige Stand der Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms Schweiz. med. Wschr. 11: 1278 (1960).
79. Maurer, H.J. und Minder, R.: Statistischer Beitrag zur Frage des Follikelhormoneinflusses auf die Ätiologie des Mammakarzinoms. Seine Häufigkeit im Verhältnis zur Geburtenzahl. Z. Geburtsh. Gynäk. 151: 247 (1958).
80. McClellan, J.T. and Manic, F.M.: An analysis of 1500 breast biopsies. Amer. Surg. 26: 504 (1960).
81. McLean, J. Lab. clin. Med. 22: 1254 (1937).
82. McPherson, V.A. and MacKenzie, W.C.: Lesions of the breast associated with nipple discharge: Prognosis after local excision of benign lesions. Canad. J. Surg. 5: 6 (1962).
83. Meyer, P.: Über das Vorkommen von myoepithelialen Tumoren bzw. von Fibrosing adenosis der Brustdrüse bei Frauen von 20–35 Jahren. Beobachtungen der Jahre 1838–1954 des path. Institutes Basel. Oncologia (Basel) 10: 254 (1957).
84. V. Mikulicz-Radecki, F. und Chalkaidakiz, J.: Über die Behandlung sowie die Heilungserfolge beim Brustdrüsenkarzinom der Frau. Geburtsh. Frauenheilk. 20: 1007 (1960).
85. Mintz, Zbl. Chir. 6: (1911).
86. Nachbur, B.: Überblick über 215 Fälle von Mammakarzinom. Schweiz. med. Wschr. 584: (1963).
87. Nissen, R.: Tagung der mittelhheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie. Geburtsh. Frauenheilk. 20: 1230 (1960).

88. *Normann, B. A.*: Acta chir. Scand. 99: 425 (1950).
89. *Normann, B. A.*: Acta radiol. Suppl. 77: (1949).
90. *Nowakowski, H.*: Die endokrine Behandlung des Mamma- und Prostata-Karzinoms. In: *Jores, A. und Nowakowski, H.*: Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nichtendokriner Erkrankungen. 2. Auflage (Georg Thieme, Stuttgart 1964).
91. *Obermann, H. H. and Frank, A. J.*: Chron. fibrocystic disease of the breast. Surg. Gynec. Obstet. 112: 647 (1961).
92. *Poters, M. V.*: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Neurology, Minneap. 5: 679 (1958).
93. *Picard, J. D.*: Rôle de la mammographie dans le pronostic des tumeurs malignes du sein. L'aspect «oedemateux malin». In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast. (S. Karger, Basel/New York 1963).
94. *Pignataro, O.*: Monsiderazioni sul problema dei mioepiteli nella genesi di talcune neoplasie. Tumori, 47: 273 (1961).
95. *Prinz, H.*: Zum heutigen Stand der Diagnose und Therapie des Brustdrüsenkrebses. Therap. d. Gegenw. 97: 353 (1961).
96. *Reclus, P.*: La maladie kystique des mammelles. Rev. Chir. (Paris) 3: 761 (1883).
97. *Ribi, A.*: Die Mammakarzinome der chirurgischen Klinik Zürich, in den Jahren 1935–1955. Oncologia (Basel), 11: 288 (1958).
98. *Rigby-Jones, P.*: Prognosis of malignant tumours of the breast in relation to rate of growth and axillary node involvement as observed clinically. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S. Karger, Basel/New York 1963).
99. *Robbins, G. F.*: Long-term survivals among primary operable breast cancer. Patients with metastatic axillary lymph nodes at level III. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours, of the breast (S. Karger, Basel/New York 1963).
100. *Rose*: Oncologia (Basel) 11: 42 (1962).
101. *Roth, F.*: Mammakarzinom und Follikelhormon. Zbl. Gynäk. 76: 1265 (1954).
102. *Ruet, M.*: Ergebnisse bei der Behandlung von 1200 Mammacarcinomen von 1943–1959. Langenbecks Arch. klin. Chir. 294: 483 (1960).
103. *Ruef, J. und Ehlers, P. N.*: Über 57 beobachtete doppelseitige Mammakarzinome. Langenbecks Arch. klin. Chir. 300: 115 (1962).
104. *Sayago, C. and Sirebrenik, D.*: Surgical biopsy as a disseminating factor in breast cancer. Acta Un. int. Cancr. (Louvain), 15: 1161 (1959).
105. *Scheel, A.*: Some prognostic factors, particularly biopsy, in carcinoma of the breast. Acta radiol. (Stockh.) 39: 249 (1953).
106. *Schimmelbusch, C.*: Über das Cystadenom der weiblichen Milchdrüse. Verh. dtsh. Ges. Chir. 19: 116 (1890).
107. *Schimmelbusch, C.*: Das Cystadenom der Mamma. Langenbecks Arch. klin. Chir. 44: 117 (1892).
108. *Schultz-Braun, O.*: Die Geschwülste der Brustdrüse. In: *Lubarsch, O. und Henke, F.*: Handbuch der spez. path. Anat. und Hist., 7. Band, II. Teil p. 219 (J. Springer, Berlin/Göttingen 1933).
109. *Smith, E.*: zit. in *Breasted, J. H.*: Facsimila and hieroglyphic transliteration with translation and commentary (University of Chicago Press 1930).

110. *Smithers, D.W. and Payen, P.M.*: Carcinoma of the breast : the relation of prognosis to age and menstruation. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/ New York 1963).
111. *Stabl, J. und Englert, H.J.*: Die Brustdrüsenerkrankungen. Theorie, Praxis und hormonale Beziehungen (Georg Thieme, Leipzig 1954).
112. *Stajano, L.*: La mastopatia hormonal. El concepto de unidad histopatologica. *Rev. mex. Cirurg. Ginex. Cancer*, 26: 136 (1958).
113. *Stamm, H.*: Über das Schicksal gutartiger Mammatumoren. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 17: 906 (1957).
114. Statistisches Jahrbuch des Kanton Basel-Stadt, 1962 p.43 (Birkhäuser, Basel 1963).
115. Statistisches Jahrbuch der Schweiz 1962. p.61–71 (Birkhäuser, Basel 1963).
116. *Sträuli, P.*: Trauma und Karzinom. *Oncologia* (Basel) 11: 147 (1958).
117. *Treves, N. and Finkbeiner, J.A.*: An evaluation of therapeutic surgical castration in the treatment of metastatic, recurrent and primary operable carcinoma in women. An analysis of 191 patients. *Cancer* 11: 421 (1958).
118. *Tailbefer, A.; Pilleron, J.P. et Tison, G.*: Pronostic de l'envahissement mammaire interne dans les cancers centraux et internes du sein: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/ New York 1963).
119. *Veronesi, U.; Bianco, R. e Bellini, F.*: Considerazioni cliniche e istomorfologiche su 230 casi di mammella secernente. *Tumori* 45: 751 (1959).
120. *Virchow, R.*: Handbuch der sepz. Pathologie und Therapie. (Erlangen 1854).
121. *Vogt-Hoerner, G.*: Valeur pronostique de quelques critères anatomo- pathologiques dans les tumeurs malignes du sein: l'envahissement du mamelon. In: *Denoix, P. and Rouquette, C.*: Symposium on the prognosis of malignant tumours of the breast (S.Karger, Basel/ New York 1963).
122. *Wang, T.Y.*: Cystic hyperplasia of the breast and its malignant changes. *Chin. J. Surg.* 7: 1162 (1959).
123. *Wanke, R.*: *Therap. d. Gegenw.* 80: 55 (1939).
124. *Wanke, R. und Sattelmacher, P.G.*: Hormonaler Einfluss auf das Mammakarzinom? Klinische Betrachtung an Hand einer Literaturübersicht. *Brun's Beitr. klin. Chir.* 930: 262 (1955).
125. *Weber, K.*: Zur Frage der Gefahrlosigkeit der Probeausschälung des Mammakarzinoms. *Strahlentherapie* 108: 276 (1959).
126. *Von der Werft, J.Th.*: The influence of age and marital state on the occurrence of mammary cancer. *J. belge Radiol* 39: 706 (1956).
127. *Werthemann, A.*: Pathologische Anatomie des Mammakarzinoms. *Helv. Chirurg. Acta* 28: 240 (1961).
128. *Wilson, L.B.*: A method for the rapid reparation of fresh tissues for the microscope. *J. amer. med. Ass.* 45: 1737 (1905).
129. *Wood, F.C.*: *J. amer. med. Ass.* 73: 704 (1919).
130. *Zuppinger; Wegmüller und Fluerler*: Differenz. Tumorhäufigkeit. *Radiol. clin. Basel* 19: 5 (1949).
131. *Merz, W.R.*: Testosteronpropionat bei kachetischen Tumorstadien der Frauen. *Schweiz med. Wschr.* 37: 893 (1948).

